BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tuyory 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.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Hvert 80 mg hætteglas indeholder 0,10 mmol (1,76 mg) natrium og 2 mg (0,5 mg/ml) polysorbat 80.
Hvert 200 mg hætteglas indeholder 0,20 mmol (4,39 mg) natrium og 5 mg (0,5 mg/ml) polysorbat 80.
Hvert 400 mg hætteglas indeholder 0,39 mmol (8,79 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 6,2-6,8 og en osmolalitet på 160-220 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit (RA)
Tuyory 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 Tuyory anvendes som monoterapi i tilfælde af intolerans over for MTX, eller hvor fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.

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

Coronavirussygdom 2019 (COVID-19)
Tuyory 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)
Tuyory er indiceret til behandling af aktiv sJIA hos patienter, som er 2 år og derover, og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er) og systemiske kortikosteroider. Tuyory 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)
Tuyory er, i kombination med methotrexat (MTX), indiceret til behandling af pJIA (reumafaktor-positiv eller -negativ og udvidet oligoartrit) hos patienter, som er 2 år og derover, og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med MTX. Tuyory kan gives som monoterapi ved intolerans over for MTX, eller hvis fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)
Tuyory 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 derover.

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 Tuyory, 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	Modificer 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)	Afbryd behandlingen med tocilizumab indtil værdierne er faldet til < 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.

> 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 2×10^9/l.

Laboratorieværdi (celler × 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 > 1×10^9/l, genoptages behandlingen med 4 mg/kg og øges til 8 mg/kg efter et klinisk skøn.
Absolut neutrofilocyttal < 0,5	Seponer behandlingen.

- Lavt trombocyttal

Laboratorieværdi (celler × 10^3/µl)	**Handling**
50-100	Afbryd behandlingen med tocilizumab. Når trombocyttallet er > 100×10^3/µl, genoptages behandlingen med 4 mg/kg og øges til 8 mg/kg efter et klinisk skøn.
< 50	Seponer behandlingen.

COVID-19-patienter
Den anbefalede dosering for behandling af COVID-19 er en enkelt 60-minutters intravenøs infusion af 8 mg/kg legemsvægt 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 legemsvægt over 100 kg anbefales doser over 800 mg. pr. infusion ikke (se pkt. 5.2).

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

Laboratorietesttype	**Laboratorieværdi**	**Handling**
Leverenzym	> 10 × øvre normalgrænse	Administration af tocilizumab frarådes
Absolut neutrofiltal	< 1×10^9/l	
Trombocytter	< 50×10^3/µl	

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) (voksne og pædiatriske patienter)
Den anbefalede dosering til behandling af cytokinfrigivelsessyndrom 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 frarådes 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 eller ASAT på grund af den underliggende malignitet, forudgående lymfodepleterende kemoterapi eller 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 svært 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 afbryd 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 < 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne ovenfor for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse.
> 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-patient.

- Lavt absolut neutrofilocyttal

Laboratorieværdi (celler × 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 × 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 sJIA-patient.

- Lavt trombocyttal

Laboratorieværdi (celler × 10^3/µl)	**Handling**
50-100	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Afbryd behandlingen med tocilizumab. Når trombocyttallet er > 100 × 10^3/µl, 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 sJIA-patient.

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

Tilgængelige 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 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 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 afbryd 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 < 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne ovenfor for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse.
> 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 × 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 × 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 pJIA-patient.

- Lavt trombocyttal

Laboratorieværdi (celler × 10^3/µl)	**Handling**
50-100	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Afbryd behandlingen med tocilizumab. Når trombocyttallet er > 100 × 10^3/µl, 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 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 'Cytokinfrigivelsessyndrom (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).

Der bør udvises forsigtighed for at undgå eksponering for DEHP fra PVC-infusionsposer. Brug helst DEHP-frie infusionsposer af PVC, polypropylen (PP) eller polyethylen (PE) for at reducere potentielle risici.

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 afbrydes, indtil infektionen er under kontrol (se pkt. 4.8). Sundhedspersoner 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 deres sundhedsperson, 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 hyppigheden "ikke almindelig" 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 dødelige hos patienter, som har oplevet overfølsomhedsreaktioner under tidligere infusioner, selv hvis de er præmedicineret 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 leveraminotransferaser, 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 leveraminotransferaser (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 frarådes til RA-, pJIA- og sJIA-patienter med forhøjet ALAT eller ASAT, der er > 5 gange øvre normalgrænse ved *baseline*.

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 seponering af behandling med tocilizumab baseret på niveauerne af aminotransferaser. Behandlingen skal afbrydes, 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 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 frarådes at påbegynde behandling hos patienter, som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab, og som har et absolut neutrofilocyttal under 2×10^9/l. Der skal udvises forsigtighed, hvis det overvejes at påbegynde behandling hos patienter med lavt trombocyttal (dvs. trombocyttal under 100×10^3/µl). Fortsat behandling frarådes hos RA-, pJIA- og sJIA-patienter, som udvikler absolut neutrofilocyttal < $0{,}5 \times 10^9$/l eller trombocyttal < 50×10^3/µl.

Svær 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 trombocyttallet 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 trombocyttal.

Hos patienter med pJIA og sJIA bør neutrofilocyt- og trombocyttallet 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 demyeliserende sygdomme. Risikoen for central demyelisering 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 af tocilizumab. Der pågår evalueringer af langtidssikkerheden.

Vaccinationer
Levende og levende, svækkede vacciner bør ikke gives samtidigt med tocilizumab, 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 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 RA-, pJIA- eller sJIA-patienter. Dette lægemiddel bør ikke anvendes sammen med andre biologiske lægemidler.

COVID-19-patienter
- Virkningen af tocilizumab er ikke fastslået 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 gange øvre normalgrænse frarådes behandling med tocilizumab. Hos COVID-19-patienter skal ALAT/ASAT monitoreres i henhold til aktuel klinisk standardpraksis.

Hæmatologiske abnormaliteter
Hos COVID-19-patienter, som udvikler absolut neutrofilocyttal $< 1 \times 10^9$/l eller trombocyttal $< 50 \times 10^3$/µl, frarådes det at give behandling. Værdierne for neutrofile granulocytter og trombocytter skal monitoreres i henhold til aktuel klinisk standardpraksis, 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 den klargjorte infusionsvæske, opløsning, 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. Dette bør tages i betragtning for patienter på en kontrolleret natriumdiæt.

Polysorbat
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 svarer 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 ugentligt 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 CYP450-leverenzymer supprimeres af cytokiner som IL-6, som stimulerer kronisk inflammation. Ekspression af CYP450 kan derfor reverseres, hvis der initieres behandling med potente cytokinhæmmere som 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 forsøgspersoner.

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 effekt. 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 dyrestudie har vist øget risiko for spontan abort/embryoføtal død efter høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Tuyory 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 dyrestudier. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Tuyory skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet
Foreliggende non-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

Tuyory 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 alvorlige 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, litteraturrapporter 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 (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

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 luftvejs-infektioner	Cellulitis, pneumoni, oral herpes simplex, herpes zoster	Diverticulitis		
Blod og lymfesystem		Leukopeni, neutropeni, hypo-fibrinogenæmi			
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			

MedDRA-systemorgan-klasse	Hyppighed kategoriseret efter foretrukken terminologi				
	Meget almindelig	**Almindelig**	**Ikke almindelig**	**Sjælden**	**Meget sjælden**
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste, dyspnø			
Mave-tarm-kanalen		Mavesmerter, sår i munden, gastritis	Stomatitis, mavesår		
Lever og galdeveje				Lægemiddel-induceret leverskade, hepatitis, gulsot	Leversvigt
Hud og subkutane væv		Udslæt, pruritus, urticaria		Stevens-Johnsons syndrom[3]	
Nyrer og urinveje			Nyresten		
Almene symptomer og 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 overvågning efter markedsføring, men blev 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 tocilizumab 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-studiet 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 bivirkninger[1] identificeret i den samlede sikkerhedsvurderbare population fra kliniske studier med tocilizumab til COVID-19-patienter[2]

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 (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10) eller ikke almindelig (≥ 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 luftvejsinfektion	pJIA, sJIA		
	Nasopharyngitis	pJIA, sJIA		
Nervesystemet				
	Hovedpine	pJIA	sJIA	
Mave-tarm-kanalen				
	Kvalme		pJIA	
	Diarré		pJIA, sJIA	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
	Infusionsreaktioner		pJIA[1], sJIA[2]	
Undersøgelser				
	Forhøjede leveraminotransferaser		pJIA	
	Fald i neutrofilocytter	sJIA	pJIA	
	Fald i trombocytter		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 den langsigtede eksponeringspopulation 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 monoterapistudiet var hyppigheden af alvorlige infektioner 3,6 hændelser pr. 100 patientårs eksponering 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, herunder candidiasis, aspergillose, kokcidioidomykose og pneumocystis jirovecii, pneumoni, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis og bakteriel artrit. 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 den langsigtede eksponeringspopulationen 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 seponering 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).

Neutrofilocytter
I de 6-måneders kontrollerede studier forekom der fald i neutrofilocyttal til under 1×10^9/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 < 1×10^9/l, fik det inden for 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 blevet 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 100×10^3/µl 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.

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 ≥ 6,2 mmol/l, heraf fik 15 % vedvarende stigning i LDL til ≥ 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 sammenlignelig 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 de patienter, som blev behandlet med intravenøs tocilizumab, og hos 30,5 % og 22,9 % af de 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
Forekomsten af infektioner blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter var 163,7 pr. 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 pr. 100 patientår), sammenlignet med patienter, der vejede ≥ 30 kg og fik 8 mg/kg tocilizumab (4,0 pr. 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.

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

Trombocytter
Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter forekom der et fald i trombocytter til ≤ 50×10^3/µl 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 studie 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 total-kolesterol 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 behandling med 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 den voksne population med RA.

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

I den kontrollerede 12-ugers fase var hyppigheden af alvorlige infektioner i intravenøs tocilizumab-gruppen 11,5 pr. 100 patientår. Efter 1 år i den åbne forlængelsesfase forblev hyppigheden af alvorlige infektioner stabil på 11,3 pr. 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. Én 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. Én 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 %), som blev behandlet med tocilizumab, under den kontrollerede del af det kliniske studie samt under den åbne del af studiet.

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

I den åbne forlængelsesfase forekom der fald i neutrofilocyttal til under 1×10^9/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 trombocyttal til $\leq 100 \times 10^3$/µl.

I den åbne forlængelsesfase forekom der fald i trombocyttal til under 100×10^3/µl 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 (studie 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 cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)
Sikkerheden af tocilizumab hos patienter med CRS 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, der vejede mindre end 30 kg) med eller uden supplerende behandling med højdosis kortikosteroid for svær eller livstruende CAR T-celle-induceret CRS. En median på 1 dosis (interval 1-4 doser) af tocilizumab blev administreret.

Immunogenicitet
Der kan udvikles anti-tocilizumab-antistoffer under behandling med tocilizumab. Der kan observeres en sammenhæng mellem udviklingen af antistoffer og klinisk respons eller forekomst af bivirkninger.

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 ét 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.

Tuyory er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

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 immunglobulin-sekretion, induktion af hepatisk akutfaseproteinsyntese

og stimulation af hæmopoiese. IL-6 har været involveret i patogenesen af sygdomme, såsom inflammatoriske sygdomme, osteoporose og neoplasi.

Farmakodynamisk virkning
I de kliniske RA-studier med tocilizumab er der set et hurtigt fald i CRP, erytrocyt-sedimentationsreaktionen (ESR), serumamyloid A (SAA) og fibrinogen. I overensstemmelse med virkningen på akut-fase reaktanter var behandlingen med tocilizumab ledsaget af et fald i trombocyttallet inden for referenceintervallet. Der blev set stigninger i hæmoglobinkoncentrationen, fordi tocilizumab nedsatte den af IL-6 medierede virkning på hepcidin-produktionen, 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 *baseline*-værdier 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 administreret intravenøst hver 4. uge som monoterapi. I studierne II, III og V blev tocilizumab administreret intravenøst hver 4. uge i kombination med MTX *vs.* placebo plus MTX. I studie IV blev tocilizumab administreret 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 ved 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 ACR20-respons. Ved uge 52 og uge 104 var de co-primære endepunkter forebyggelse af ledskader 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 (10-25 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 (10-25 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 ved uge 104, sammenlignet med 48 % ved uge 52 og 33 % ved 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 (henholdsvis 59 % *vs.* 50 %, 37 % *vs.* 27 %, og 18 % *vs.* 11 %; p < 0,03).
Antallet af patienter, som opnåede DAS28-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 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**	**PBO + MTX**	**TCZ 8 mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**	**TCZ 8 mg/kg + DMARD**	**PBO + DMARD**	**TCZ 8 mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**
	n=286	**n=284**	**n=398**	**n=393**	**n=205**	**n=204**	**n=803**	**n=413**	**n=170**	**n=158**
ACR20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %

52		20 %***	4 %					

ACR - *American College of Rheumatology* (ACR)-kriterierne
TCZ - Tocilizumab
MTX - Methotrexat
PBO - Placebo
DMARD - Sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel
** - p < 0,01, TCZ *vs.* PBO + MTX/DMARD
*** - p < 0,0001, TCZ *vs.* PBO + 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 hos 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, erosionsscore og ledspalteforsnævringsscore. 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* ved 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

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

PBO - Placebo
MTX - Methotrexat
TCZ - Tocilizumab
JSN - Ledspalteforsnævring
* - p ≤ 0,0001, TCZ *vs.* PBO + MTX
** - p < 0,005, TCZ *vs.* PBO + MTX

Efter 1 års behandling med tocilizumab plus MTX havde 85 % af patienterne (n = 348) ingen progression af strukturel ledskade, 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 ≤ 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.

Effekt 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
Ved 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 (herunder patienter, som responderede utilstrækkeligt på MTX). Patienterne i tocilizumab-gruppen fik en intravenøs infusion af tocilizumab (8 mg/kg) hver 4. uge og en subkutan placebo-injektion hver 2. uge. Patienterne i adalimumab-gruppen 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. Virkningsresultater for studie VI (WA19924)

	ADA + placebo (i.v.) n = 162	**TCZ + placebo (s.c.) 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

[a] p-værdien er justeret for lokalisering og varighed af reumatoid artrit 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.
i.v. = intravenøs
s.c. = subkutan
TCZ = tocilizumab
ADA = adalimumab

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-gruppen var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for tocilizumab, og bivirkningerne blev rapporteret med hyppigheder, der er sammenlignelige med tabel 1. En højere forekomst af infektioner og parasitære sygdomme blev rapporteret i tocilizumab-gruppen (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 laboratoriesikkerhedsparametre (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-gruppen og to (1,2 %) patienter i adalimumab-gruppen oplevede et fald i neutrofilocyttal af CTC grad 3 eller 4. Elleve (6,8 %) patienter i tocilizumab-gruppen og fem (3,1 %) patienter i adalimumab-gruppen 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-gruppen og 0,19 mmol/l (7 mg/dl) for patienter i adalimumab-gruppen. Sikkerheden observeret i tocilizumab-gruppen 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 ved 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 virkningen 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 ledskader i 104 uger. Det primære endepunkt var andelen af patienter, som opnåede DAS28-remission (DAS28 < 2,6) ved 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. Virkningsresultater 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	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
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
	Erosionsscore	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)

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

RECOVERY var et stort, randomiseret, kontrolleret, åbent multicenterplatformsstudie, der blev udført i Storbritannien for at vurdere virkningen 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.

Virkningsanalyser 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 sygdomskarakteristika 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 hvide (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).

Mediantiden 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, parallelgruppestudie med to grupper. 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. Virkning 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 ≥ 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 ≥ 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 analoge 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 kortikosteroid-dosis 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 ved uge 44, samtidig med, at de opretholdt JIA ACR-respons.

Effekt 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 ≥ 0,13), signifikant højere hos tocilizumab-behandlede 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 tredelt studie, WA19977, herunder 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, placebokontrolleret periode, hvor patienterne kunne udtræde (n = 163), efterfulgt af del III, 64-ugers åben behandlingsperiode. I del I fik inkluderbare patienter, som vejede ≥ 30 kg, 8 mg/kg tocilizumab intravenøst hver 4. uge, i alt 4 doser. Patienter < 30 kg blev randomiseret 1:1 til enten tocilizumab 8 mg/kg eller 10 mg/kg intravenøst hver 4. uge, i alt 4 doser.
Patienter, som fuldførte del I af studiet 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-respondenter. 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 JIA ACR30 eller højere.

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

Responsrate	Tocilizumab n = 82	Placebo n = 81
ACR30	74,4 %*	54,3 %*
ACR50	73,2 %*	51,9 %*
ACR70	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)

	Placebo		**TCZ**	
Tidligere biologisk behandling	**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)

TCZ = tocilizumab

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.

Cytokinfrigivelsessyndrom (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 < 30 kg), med eller uden supplerende højdosis kortikosteroid for svær eller livstruende CRS. Kun den første episode af CRS var inkluderet i analysen. Virkningspopulationen for tisagenlecleucel-kohorten inkluderede 28 mænd og 23 kvinder (i alt 51 patienter) med en medianalder på 17 år (interval 3-68 år). Mediantiden fra start af CRS til første dosis med tocilizumab var 3 dage (interval 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 % KI: 62,5 %-87,2 %) opnåede et respons. I en uafhængig kohorte på 15 patienter (interval 9-75 år) med axicabtagen ciloleucel-induceret CRS, responderede 53 %.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med tocilizumab i alle undergrupper af den pædiatriske population til 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 subkutant enten ugentligt eller hver anden uge i 24 uger.

Følgende parametre (forventede middelværdi ± 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 time × µg/ml, *trough*-koncentration (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 µg/ml og maksimumkoncentration (C_{max}) = 182 ± 50,4 µg/ml. Akkumulationsratioer for AUC og C_{max} var små, henholdsvis 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 administration, mens *steady-state* for AUC og C_{min} blev nået efter henholdsvis 8 og 20 uger. AUC, C_{min} og C_{max} for tocilizumab steg med øget legemsvægt. Ved legemsvægt ≥ 100 kg var den forventede gennemsnitlige (± SD) *steady-state*-AUC, -C_{min} og -C_{max} for tocilizumab henholdsvis 50.000 ± 16.800 µg × time/ml, 24,4 ± 17,5 µg/ml og 226 ± 50,3 µg/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 virkningsgevinst for hver trinvis forøgelse af tocilizumab-koncentrationen, således at klinisk relevante stigninger i virkning ikke blev vist hos patienter, som blev behandlet med > 800 mg tocilizumab. Tocilizumab-doser over 800 mg pr. infusion frarådes derfor (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 ± 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 × µg/ml, koncentration på dag 28 (C_{dag28}) = 0,934 (1,93) µg/ml og maksimal koncentration (C_{max}) = 154 (34,9) µg/ml. AUC_{0-28}, C_{day28} og C_{max} efter to doser på 8 mg/kg tocilizumab med 8 timers mellemrum blev også beregnet (forventet middelværdi ± SD): 42.240 (11.520) time × µg/ml og henholdsvis 8,94 (8,5) µg/ml og 296 (64,7) µg/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. Det resulterede i et fordelingsvolumen på 8,75 l.

Elimination

Efter intravenøs administration 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 RA 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 membranoxygenering) 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 RA 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} henholdsvis 3,2 og 30 gange højere efter 8 mg/kg, sammenlignet med 4 mg/kg.

Særlige populationer
Nedsat nyrefunktion
Der er ikke gennemført kliniske studier af virkningen af nedsat nyrefunktion på tocilizumabs farmakokinetik. De fleste patienter i den populationsfarmakokinetiske analyse havde normal eller let nedsat nyrefunktion. Let nedsat nyrefunktion (kreatinin*clearance* < 80 ml/min og ≥ 50 ml/min i henhold til Cockcroft-Gault) påvirkede ikke tocilizumabs farmakokinetik.

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

Alder, køn og etnicitet
Populationsfarmakokinetiske analyser af patienter med RA og COVID-19 viste, at alder, køn og etnicitet 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 ± standardafvigelser på farmakokinetiske parametre ved steady-state efter intravenøs dosering hos sJIA-patienter

Tocilizumab farmakokinetisk parameter	**8 mg/kg hver 2. uge ≥ 30 kg**	**12 mg/kg hver 2. uge under 30 kg**
C_{max} (µg/ml)	256 ± 60,8	274 ± 63,8
C_{trough} (µg/ml)	69,7 ± 29,1	68,4 ± 30,0
$C_{gennemsnit}$ (µg/ml)	119 ± 36,0	123 ± 36,0
Akkumulering C_{max}	1,42	1,37
Akkumulering C_{trough}	3,20	3,41
Akkumulering $C_{gennemsnit}$ 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 populationsfarmakokinetisk analyse, 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 ± standardafvigelser på farmakokinetiske parametre ved steady-state efter intravenøs dosering hos pJIA-patienter

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

*$_{\tau}$ = 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 legemsvægt ≥ 30 kg og 10 mg/kg ved en legemsvægt < 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 karcinogenicitet, da IgG1-monoklonale antistoffer ikke anses for at have karcinogent 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 administration 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 maternelle/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 og kønsmodning.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Saccharose
Polysorbat 80 (E 433)
Dinatriumphosphatdihydrat
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Phosphorsyre, koncentreret (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas
24 måneder: 80 mg/4 ml
30 måneder: 200 mg/10 ml
30 måneder: 400 mg/20 ml

Fortyndet produkt
Efter fortynding er den klargjorte infusionsvæske, opløsning fysisk og kemisk stabil i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Den klargjorte infusionsvæske, opløsning kan opbevares i 50 timer ved 30 ºC og i op til 4 uger i køleskab ved 2 °C – 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 °C – 8 °C, medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

Opbevar hætteglasset/hætteglassene i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Tuyory 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

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

Der må kun anvendes infusionsposer af polyvinylchlorid (PVC), polypropylen (PP) eller polyethylen (PE) til administration af infusionen.

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

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, opløsning. 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, opløsning. 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 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.

Tuyory er kun til engangsbrug.
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2022/001
EU/1/26/2022/002
EU/1/26/2022/003
EU/1/26/2022/004

EU/1/26/2022/005
EU/1/26/2022/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tuyory 162 mg injektionsvæske, opløsning i 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 0,27 mg (0,3 mg/ml) polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning (injektion) i fyldt injektionssprøjte.

En farveløs til svagt gullig opløsning med en pH på 5,8-6,2 og en osmolalitet på 240-360 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit (RA)
Tuyory 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 Tuyory anvendes som monoterapi i tilfælde af intolerans over for MTX, eller hvor fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.

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

Systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)
Tuyory er indiceret til behandling af aktiv sJIA hos patienter, som er 1 år og derover, og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er) og systemiske kortikosteroider. Tuyory 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)
Tuyory er, i kombination med methotrexat (MTX), indiceret til behandling af pJIA (reumafaktor-positiv eller -negativ og udvidet oligoartrit) hos patienter, som er 2 år og derover, og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med MTX. Tuyory kan gives som monoterapi ved intolerans over for MTX, eller hvis fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.

Kæmpecelle-arteritis (*Giant Cell Arteritis*, GCA)
Tuyory 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 til engangsbrug. 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 en kvalificeret sundhedsperson. 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 en kvalificeret sundhedsperson.

Alle patienter, som behandles med Tuyory, 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 en sundhedsperson 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 subkutant, 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 en kvalificeret sundhedsperson.

GCA-patienter
Den anbefalede dosis er 162 mg subkutant, 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 i dette interval nedsæt doseringshyppighed af tocilizumab til hver anden uge eller afbryd 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 til < 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 2×10^9/l.

Laboratorieværdi (celler × 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 > 1×10^9/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 trombocyttal

Laboratorieværdi (celler × 10^3/µl)	**Handling**
50-100	Afbryd behandlingen med tocilizumab. Når trombocyttallet er > 100×10^3/µl, genoptages behandlingen med dosering hver anden uge og øges til dosering hver uge efter et klinisk skøn.
< 50	Seponer behandlingen.

RA- og GCA-patienter
Glemt dosis
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.

Særlige 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 blevet undersøgt hos patienter med svært 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
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 legemsvægt over tid. Tocilizumab kan bruges som monoterapi eller i kombination med MTX.

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

Patienter skal have en legemsvægt på mindst 10 kg ved behandling med tocilizumab subkutant.

Patienter med pJIA
Den anbefalede dosis for patienter over 2 år er 162 mg subkutant én gang hver 2. uge hos patienter, der vejer 30 kg eller mere, og 162 mg subkutant én gang hver 3. uge for patienter, som vejer mindre end 30 kg.

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 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 afbryd 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 < 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne ovenfor for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse.

> 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 × 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 × 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 sJIA- eller pJIA-patient.

- Lavt trombocyttal

Laboratorieværdi (celler × 10^3/µl)	**Handling**
50-100	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Afbryd behandlingen med tocilizumab. Når trombocyttallet er > 100 × 10^3/µl, 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 sJIA- eller pJIA-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 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.

Glemt dosis
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 lægen eller apotekspersonalet.

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 Tuyory 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

Tuyory subkutan formulering er ikke beregnet til intravenøs administration.

Tuyory 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). Behandling må ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner (se pkt. 4.3). Hvis en patient får en alvorlig infektion, skal behandlingen med tocilizumab afbrydes, indtil infektionen er under kontrol (se pkt. 4.8). Sundhedspersoner 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 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 deres sundhedsperson, 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 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 hyppigheden "ikke almindelig" 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, herunder 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 præmedicineret 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
Behandlingen med tocilizumab kan være ledsaget af stigninger i leveraminotransferaser, 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 leveraminotransferaser (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. Behandling frarådes til patienter med forhøjet ALAT eller ASAT, der er > 5 gange øvre normalgrænse ved *baseline*.

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 afbrydes, 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 frarådes at påbegynde behandling hos patienter, som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab, og som har et absolut neutrofilocyttal under 2×10^9/l. Der skal udvises forsigtighed, hvis det overvejes at påbegynde behandling med Tuyory hos patienter med lavt trombocyttal (dvs. trombocyttal under 100×10^3/µl). Fortsat behandling frarådes hos patienter, som udvikler absolut neutrofilocyttal < $0{,}5 \times 10^9$/l eller trombocyttal < 50×10^3/µl.

Svær 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 og GCA bør neutrofilocyt- og trombocyttallet 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 trombocyttal.

Hos patienter med sJIA og pJIA bør neutrofilocyt- og trombocyttallet kontrolleres ved 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 demyeliserende sygdomme. Risikoen for central demyelisering 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 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 pædiatriske og 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 RA-patienter. Dette lægemiddel bør ikke anvendes sammen med andre biologiske lægemidler.

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

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.

Polysorbat
Dette lægemiddel indeholder 0,27 mg polysorbat 80 i hver 162 mg/0,9 ml fyldt injektionssprøjte, hvilket svarer til 0,3 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 ugentligt havde ingen klinisk signifikant virkning på eksponeringen af MTX.

Populationsfarmakokinetisk analyse har ikke påvist effekt af MTX, NSAID'er eller kortikosteroider på tocilizumabs *clearance* hos RA-patienter. Ingen effekt af kumulativ dosis kortikosteroid på tocilizumab eksponering blev observeret hos GCA-patienter.

Ekspression af CYP450-leverenzymer supprimeres af cytokiner som IL-6, som stimulerer kronisk inflammation. Ekspression af CYP450 kan derfor reverseres, hvis der initieres behandling med potente cytokinhæmmere som 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 forsøgspersoner.

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 effekt. 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 dyrestudie har vist øget risiko for spontan abort/embryoføtal død efter høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Tuyory 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 dyrestudier. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Tuyory skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Foreliggende non-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

Tuyory 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 alvorlige 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 rapporter, litteraturrapporter og rapporter fra ikke-interventionelle studier, er vist i tabel 1 og er opstillet efter MedDRA-systemorganklasse. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

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

MedDRA-systemorgan-klasse	**Hyppighed kategoriseret efter foretrukken terminologi**				
	Meget almindelig	**Almindelig**	**Ikke almindelig**	**Sjælden**	**Meget sjælden**
Infektioner og parasitære sygdomme	Øvre luftvejs-infektioner	Cellulitis, pneumoni, oral herpes simplex, herpes zoster	Diverticulitis		
Blod og lymfesystem		Leukopeni, neutropeni, hypo-fibrinogenæmi			
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-tarm-kanalen		Mavesmerter, sår i munden, gastritis	Stomatitis, mavesår		
Lever og galdeveje				Lægemiddel-induceret leverskade, hepatitis, gulsot	Leversvigt
Hud og subkutane væv		Udslæt, pruritus, urticaria		Stevens-Johnsons syndrom[3]	
Nyrer og urinveje			Nyresten		
Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet	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 overvågning efter markedsføring, men blev 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, multicenterstudie, SC-I. SC-I var et non-inferioritetsstudie med 1.262 RA-patienter, der sammenlignede virkning 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 subkutant, 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 behandlingsgruppe sammenlignet med den intravenøse behandlingsgruppe, 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 gruppe). Disse reaktioner ved injektionsstedet (herunder erytem, pruritus, smerter og hæmatom) var af lette til moderate i sværhedsgrad. De fleste forsvandt uden behandling og ingen krævede seponering af behandlingen.

Neutrofilocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 6-måneders kontrollerede kliniske studie SC-I med tocilizumab blev der observeret et fald i neutrofilocyttal til under 1×10^9/l hos 2,9 % af patienterne ved ugentlig subkutan dosering.

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

Trombocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 6-måneders kontrollerede kliniske studie SC-I med tocilizumab fremgik det, at ingen patienter på den subkutane ugentlige dosis oplevede et fald i trombocytter til $\leq 50 \times 10^3$/µl.

Stigninger i leveraminotransferaser

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 6-måneders kontrollerede kliniske studie SC-I med tocilizumab blev der observeret en stigning i ALAT eller ASAT til ≥ 3 × øvre normalgrænse hos henholdsvis 6,5 % og 1,4 % af patienterne ved ugentlig subkutan behandling.

Lipidparametre

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 6-måneders kontrollerede kliniske studie SC-I med tocilizumab 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 ≥ 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 erytem, 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.

Laboratorieabnormiteter
I det 52-ugers åbne subkutane studie (WA28118) blev der observeret et fald i neutrofilocyttal til under 1×10^9/l hos 23,5 % af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab. Der blev observeret et fald i trombocytter til under 100×10^3/µl hos 2 % af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab. Der blev observeret en stigning i ALAT eller ASAT til ≥ 3 × 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 studiebehandlingen.

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 erytem, 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.

Laboratorieabnormiteter
Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter blev der observeret et fald i neutrofilocyttal til under 1×10^9/l hos 15,4 % af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab. Der blev observeret en stigning i ALAT eller ASAT til ≥ 3 × 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 ≤ 50×10^3/µl.

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, placebokontrollerede 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 aftagende prednison-dosis (156,0/4,2 hændelser pr. 100 patientår) og placebo plus 52 ugers aftagende dosis (210,2/12,5 hændelser pr. 100 patientår) grupper.

Reaktioner på injektionsstedet
I den subkutane patientgruppe med ugentlig tocilizumab rapporterede i alt 6 % (6/100) af patienterne en bivirkning ved det subkutane injektionssted. Ingen reaktion ved injektionsstedet blev rapporteret som en alvorlig bivirkning eller ingen krævede seponering af behandlingen.

Neutrofilocytter
Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 12-måneders kontrollerede kliniske studie med tocilizumab blev der observeret et fald under 1×10^9/l i neutrofilocyttal hos 4 % af patienterne i gruppen, der fik ugentlig subkutan tocilizumab. Dette blev ikke observeret i nogen af grupperne, der fik placebo plus aftagende prednison-dosis.

Trombocytter
Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 12-måneders kontrollerede kliniske studie med tocilizumab, havde én patient (1 %, 1/100) i gruppen med subkutan tocilizumab én gang ugentligt et forbigående fald i trombocytter til $< 100 \times 10^3$/µl uden forbundne blødninger. Et fald i trombocytter under 100×10^3/µl blev ikke observeret i nogen af grupperne, der fik placebo plus aftagende prednison-dosis.

Stigninger i leveraminotransferaser
Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 12-måneders kontrollerede kliniske studie med tocilizumab forekom stigning i ALAT $\geq 3 \times$ øvre normalgrænse hos 3 % af patienterne i gruppen, der fik subkutan tocilizumab 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 normalgrænse forekom hos 1 % af patienterne, der fik ugentlig subkutan tocilizumab sammenlignet med ingen patienter i nogen af grupperne, der fik placebo plus aftagende prednison-dosis.

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger (intravenøs anvendelse)
RA-patienter
Tocilizumabs sikkerhed er blevet undersøgt i 5 dobbeltblindede, kontrollerede fase III-studier og i deres forlængelsesperiode (se pkt. 5.1).

Populationen, *alle kontroller*, omfatter alle patienter fra den dobbeltblindede fase af hvert studie fra randomisering til enten første ændring i behandlingsregimet eller til en behandlingsvarighed på 2 år er nået. Kontrolperioden i 4 af studierne var 6 måneder og op til 2 år i ét 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 ét 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 den langsigtede eksponeringspopulation 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 monoterapistudiet var hyppigheden af alvorlige infektioner 3,6 hændelser pr. 100 patientårs eksponering i tocilizumab-gruppen og 1,5 hændelser pr. 100 patientår i MTX-gruppen.

I den langsigtede eksponeringspopulationen 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, herunder candidiasis, aspergillose, kokcidioidomykose og pneumocystis jirovecii, pneumoni, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis og bakteriel artrit. 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 den langsigtede eksponeringspopulation 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 seponering 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 intravenøs tocilizumab (se pkt. 4.4).

Neutrofilocytter
I de 6-måneders kontrollerede studier forekom der fald i neutrofilocyttal til under 1×10^9/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 < 1×10^9/l, fik det inden for 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 blevet 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.

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 ≥ 6,2 mmol/l, heraf fik 15 % vedvarende stigning i LDL til ≥ 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.

Immunogenicitet
Der kan udvikles anti-tocilizumab-antistoffer under behandling med tocilizumab. Der kan observeres en sammenhæng mellem udviklingen af antistoffer og klinisk respons eller forekomst af bivirkninger.

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 ét 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 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.

Tuyory er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

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 immunglobulin-sekretion, induktion af hepatisk akutfaseproteinsyntese og stimulation af hæmopoiese. IL-6 har været involveret i patogenesen af sygdomme, såsom inflammatoriske sygdomme, osteoporose og neoplasi.

Farmakodynamisk virkning
I de kliniske RA-studier med tocilizumab er der set et hurtigt fald i CRP, erytrocyt-sedimentationsreaktionen (ESR), serumamyloid A (SAA) og fibrinogen. I overensstemmelse med virkningen på akut-fase reaktanter var behandlingen med tocilizumab ledsaget af et fald i trombocyttallet inden for referenceintervallet. Der blev set stigninger i hæmoglobinkoncentrationen, fordi tocilizumab nedsatte den af IL-6 medierede virkning på hepcidin-produktionen, 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 middelcelle hæmoglobinkoncentrationen (MCHC). 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-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
Virkningen 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 administration på 8 mg/kg hver 4. uge til subkutan administration på 162 mg én gang ugentlig vil ændre eksponeringen hos patienten. Omfanget varierer afhængig af patientens legemsvægt (øget hos lette patienter og formindsket hos tunge patienter) men den kliniske effekt er i overensstemmelse med den, som er observeret hos patienter, som er 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, herunder 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 endepunkt 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 studie SC-1 ved uge 24 (% patienter)

	SC-I[a]	
	TCZ s.c. 162 mg ugentligt + DMARD n = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR20 uge 24	69,4 %	73,4 %
Vægtet forskel (95 % KI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 uge 24	47,0 %	48,6 %
Vægtet forskel (95 % KI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 uge 24	24,0 %	27,9 %
Vægtet forskel (95 % KI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

DMARD = sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel
TCZ = tocilizumab
i.v. = intravenøs
s.c. = subkutan
[a] = per 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 behandlingsgruppe. Ved uge 24 sås en signifikant reduktion i DAS28 fra *baseline* (gennemsnitlig forbedring) på 3,5 i begge behandlingsgrupper og en sammenlignelig andel af patienter havde opnået DAS28 klinisk remission (DAS28 < 2,6) i den subkutane (38,4 %) og intravenøse (36,9 %) gruppe.

Radiografisk respons
Radiografisk respons på subkutant administreret tocilizumab blev vurderet i et dobbeltblindet, kontrolleret multicenterstudie 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, herunder 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 subkutan tocilizumab 162 mg hver anden uge eller placebo, i kombination med non-biologisk(e) DMARDs.

I SC-II-studiet blev hæmning af struktureret ledskade 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 gruppe og 6,6 i placebogruppen. Ved uge 24 var der observeret signifikant reduktion i DAS28 fra *baseline* på 3,1 i den subkutane gruppe og 1,7 i placebogruppen, og for DAS28 < 2,6 blev der observeret en reduktion på 32,0 % i den subkutane gruppe og en reduktion på 4,0 % i placebogruppen.

Effekt 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 behandlingsgruppe. 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 %) behandlingsgruppe, 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 gruppe og 6,54 for den intravenøse gruppe; den fysiske komponent var også sammenlignelig med 9,49 for den subkutane gruppe og 9,65 for den intravenøse gruppe.

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 ≥ 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 score for mentale og fysiske komponenter) var signifikant højere i den subkutane tocilizumab-gruppe (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 legemsvægt. 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 virkningsresultater viste, at subkutan tocilizumab øgede alle eksploratoriske effektparametre herunder *Juvenile Arthiritis Disease Activity Score* (JADAS)-71 hos tocilizumab naive patienter og opretholdt alle eksploratoriske virkningsparametre 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 legemsvægt. 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 virkningsresultater viste, at subkutan tocilizumab øgede den mediane *Juvenile Arthiritis 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
Virkningen og sikkerheden af tocilizumab hos patienter med GCA blev undersøgt i WA28119, et randomiseret, multicenter, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-superioritetssstudie.

251 patienter med nyopstået eller recidiverende GCA blev inkluderet og tildelt til en af fire behandlingsgrupper. Studiet bestod af en 52 ugers blindet periode (del 1) efterfulgt af en 104 ugers åben forlængelse (del 2). Formålet med del 2 var at beskrive den langsigtede sikkerhed og vedligeholdelse af virkning 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 placebokontrolgrupper 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 uger nedtrapnings-regime af prednison n = 50	**Placebo + 52 ugers nedtrapnings-regime af prednison n = 51**	**Tocilizumab 162 mg s.c. ugentligt + 26 ugers nedtrapnings-regime af prednison n = 100**	**Tocilizumab 162 mg s.c. 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

s.c. = subkutant

Det primære virkningsendepunkt vurderet ved andelen af patienter, der opnåede steroidfri vedvarende remission ved 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 virkningsendepunkt, 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 ved 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 subkutan tocilizumab 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. Virkningsresultater for studie WA28119

	Placebo + 26 ugers nedtrapnings-regime af prednison n = 50	**Placebo + 52 ugers nedtrapnings-regime af prednison n = 51**	**Tocilizumab 162 mg s.c. ugentligt + 26 ugers nedtrapnings-regime af prednison n = 100**	**Tocilizumab 162 mg s.c. 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	N/A	N/A	42 %*	39,06 %*
(99,5 % KI)			(18,00; 66,00)	(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 %)
Ujusteret forskel i proportioner	N/A	N/A	38,35 %*	35,41 %**
(99,5 % KI)			(17,89; 58,81)	(10,41; 60,41)
Andre sekundære endepunkter				
Tid til første GCA-flare[1] (tocilizumab-grupper *vs.* placebo + 26) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Tid til første GCA-flare[1] (tocilizumab-grupper *vs.* placebo + 52) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tid til første GCA-flare[1] (recidiv-patienter; tocilizumab-grupper *vs.* placebo + 26) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0.23*** (0,09; 0.61)	0.42 (0,14; 1.28)
Tid til første GCA-flare[1] (recidiv-patienter; tocilizumab-grupper *vs.* placebo + 52) HR (99 % KI)	N/A	N/A	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) HR (99 % KI)	N/A	N/A	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) HR (99 % KI)	N/A	N/A	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[§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Middelværdi (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(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/time – 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 det 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
HR = *Hazard ratio*
KI = Konfidensinterval
s.c. = 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) hos dem, der fik tocilizumab hver eller hver anden uge [henholdsvis 4,10; 2,76] end i de to placebogrupper [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 % KI: 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 hos gruppen med placebo plus 52 ugers nedtrapning af prednison-dosis [2,84] (selv om forskellene ikke var statistisk signifikante [p = 0,0252 for ugentligt, p = 0,1468 for hver anden uge]) og sammenlignelig med gruppen med placebo plus 26 ugers nedtrapning af prednison-dosis [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* ved 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 placebogrupperne [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 nedtrapning 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
Patienter med RA

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 administreret intravenøst hver 4. uge som monoterapi. I studierne II, III og V blev tocilizumab administreret intravenøst hver 4. uge i kombination med MTX *vs.* placebo plus MTX. I studie IV blev tocilizumab administreret 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 ved 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 ACR20-respons. Ved uge 52 og uge 104 var de co-primære endepunkter forebyggelse af ledskader 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 (10-25 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 (10-25 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 ved uge 104, sammenlignet med 48 % ved uge 52 og 33 % ved 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 (henholdsvis 59 % *vs.* 50 %, 37 % *vs.* 27 %, og 18 % *vs.* 11 %; $p < 0,03$).

Antallet af patienter, som opnåede DAS28-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-/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**	**PBO + MTX**	**TCZ 8 mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**	**TCZ 8 mg/kg + DMARD**	**PBO + DMARD**	**TCZ 8 mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**
	n=286	**n=284**	**n=398**	**n=393**	**n=205**	**n=204**	**n=803**	**n=413**	**n=170**	**n=158**
ACR20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - Tocilizumab
MTX - Methotrexat
PBO - Placebo
DMARD - Sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel
** *- p < 0,01, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD*
*** *- p < 0,0001, TCZ vs. PBO + 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 hos 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, erosionsscore og ledspalteforsnævringsscore. 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* ved 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

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

PBO - Placebo
MTX - Methotrexat
TCZ - Tocilizumab
JSN - Ledspalteforsnævring
* - $p \leq 0{,}0001$, TCZ *vs.* PBO + MTX
** - $p < 0{,}005$, TCZ *vs.* PBO + MTX

Efter 1 års behandling med tocilizumab plus MTX havde 85 % af patienterne (n = 348) ingen progression af strukturel ledskade, 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.

Effekt 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
Ved 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 (herunder patienter, som responderede utilstrækkeligt på MTX). Patienterne i tocilizumab-gruppen fik en intravenøs infusion af tocilizumab (8 mg/kg) hver 4. uge og en subkutan placebo-injektion hver 2. uge. Patienterne i adalimumab-gruppen 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. Virkningsresultater for studie VI (WA19924)

	ADA + placebo (i.v.) n = 162	**TCZ + placebo (s.c.) 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

[a] p-værdien er justeret for lokalisering og varighed af reumatoid artrit 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.
i.v. = intravenøs
s.c. = subkutan
ADA = adalimumab
TCZ = tocilizumab

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-gruppen var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for tocilizumab, og bivirkningerne blev rapporteret med hyppigheder, der er sammenlignelige med tabel 1. En højere forekomst af infektioner og parasitære sygdomme blev rapporteret i tocilizumab-gruppen (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 laboratoriesikkerhedsparametre (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-gruppen og to (1,2 %) patienter i adalimumab-gruppen oplevede et fald i neutrofilocyttal af CTC grad 3 eller 4. Elleve (6,8 %) patienter i tocilizumab-gruppen og fem (3,1 %) patienter i adalimumab-gruppen 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-gruppen og 0,19 mmol/l (7 mg/dl) for patienter i adalimumab-gruppen. Sikkerheden observeret i tocilizumab-gruppen 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 non-lineær eliminering, som er en kombination af lineær *clearance* og Michaelis-Menten elimination. Den non-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. Populationsfarmakokinetiske 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 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 (forventede middelværdi ± 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 time × µg/ml, *trough*-koncentration (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 µg/ml og maksimumkoncentration (C_{max}) = 182 ± 50,4 µg/ml. Akkumulationsratioer for AUC og C_{max} var små, henholdsvis 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 administration, mens *steady-state* for AUC og C_{min} blev nået efter henholdsvis 8 og 20 uger. AUC, C_{min} og C_{max} for tocilizumab steg med øget legemsvægt. Ved legemsvægt ≥ 100 kg var den forventede gennemsnitlige (± SD) *steady-state*-AUC, -C_{min} og -C_{max} for tocilizumab henholdsvis 50.000 ± 16.800 µg × time/ml, 24,4 ± 17,5 µg/ml og 226 ± 50,3 µg/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 virkningsgevinst for hver trinvis forøgelse af tocilizumab-koncentrationen, således at klinisk relevante stigninger i virkning ikke blev vist hos patienter, som blev behandlet med > 800 mg tocilizumab. Tocilizumab-doser over 800 mg pr. infusion frarådes derfor (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 administration 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 ($t_{1/2}$) 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} øgedes dosisproportionalt. Ved *steady-state* var de forventede værdier for AUC og C_{min} henholdsvis 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 (± SD) *steady-state* AUC_{1uge}, C_{min} og C_{max} for tocilizumab henholdsvis 7.970 ± 3.432 µg × time/ml; 43,0 ± 19,8 µg/ml og 49,8 ± 21,0 µg/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 (± SD) *steady-state* AUC_{2uger}, C_{min} og C_{max} for tocilizumab henholdsvis 3.430 ± 2.660 µg × time/ml, 5,7 ± 6,8 µg/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 populationsfarmakokinetisk analyse som inkluderede 140 patienter, der blev behandlet med enten 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) eller 162 mg subkutant hver 10. dag eller hver 2. uge (patienter med en legemsvægt < 30 kg).

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

Tabel 8. Forventet gennemsnit ± standardafvigelser på farmakokinetiske parametre ved steady-state efter subkutan dosering hos 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_{trough}	4,39	3,21
Akkumulering $C_{gennemsnit}$ eller AUC_{τ}*	4,28	2,27

*$_{\tau}$ = 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 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.

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 et 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
Tocilizumabs farmakokinetik hos patienter med pJIA blev karakteriseret med en populationsfarmakokinetisk analyse, 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 9. Forventet gennemsnit ± standardafvigelser på 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} (µg/ml)	29,4 ± 13,5	75,5 ± 24,1
C_{min} (µg/ml)	11,8 ± 7,08	18,4 ± 12,9
$C_{gennemsnit}$ (µg/ml)	21,7 ± 10,4	45,5 ± 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

*$_{\tau}$ = 2 uger eller 3 uger for de to subkutane 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). Efter subkutan dosering var ca. 90 % af *steady-state* opnået ved uge 12 for både doseringsregimet 162 mg subkutant hver 2. uge og doseringsregimet 162 mg subkutant 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
Populationsfarmakokinetiske analyser hos pJIA-patienter viste, at kropsstørrelsen har indflydelse på den lineære *clearance* og derfor bør legemsvægt tages i betragtning ved dosering (se tabel 9).

Efter subkutan administration er den effektive $t_{½}$ af tocilizumab op til 10 dage for 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 administration 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 populationsfarmakokinetisk model fra et analysedatasæt bestående af 149 GCA-patienter behandlet med 162 mg subkutant hver uge eller 162 mg subkutant hver anden uge. Den udviklede model havde samme struktur som den tidligere populationsfarmakokinetiske model baseret på data fra RA-patienter (se tabel 10).

Tabel 10. Forventede gennemsnit ± standardafvigelse for farmakokinetiske parametre ved steady-state efter subkutan dosering ved GCA

Tocilizumab farmakokinetisk parameter	**162 mg hver 2. uge**	**162 mg ugentligt**
C_{max} (µg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C_{min} (µg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
$C_{gennemsnit}$ (µg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Akkumulering C_{max}	2,18	8,88
Akkumulering C_{min}	5,61	9,59
Akkumulering $C_{gennemsnit}$ eller AUC_{τ}*	2,81	10,91

*$_{\tau}$ = 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 i gruppen med dosering hver anden uge og ved uge 17 i gruppen med dosering ugentligt.

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 legemsvægt. For dosisregimet på 162 mg hver uge var *steady-state* $C_{gennemsnit}$ 51 % højere hos patienter med legemsvægt 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* $C_{gennemsnit}$ 129 % højere hos patienter med legemsvægt 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 $t_{½}$ for absorptionen på omkring 4 dage. Biotilgængeligheden for den subkutane formulering 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 var 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 non-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 $t_{½}$ 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 regimet med administration hver anden uge. Ved høje serumkoncentrationer, når den samlede *clearance* af

tocilizumab domineres af lineær *clearance*, blev en effektiv $t_{½}$ på ca. 32 dage afledt af populationsparameter estimaterne.

Særlige 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 ud fra populationsfarmakokinetiske analyse havde normal eller let nedsat nyrefunktion. Let nedsat nyrefunktion (estimeret kreatinin*clearance* baseret på Cockcroft-Gault-formlen) påvirkede ikke tocilizumabs farmakokinetik.

Ca. en tredjedel af patienterne i GCA-studiet havde moderat nedsat nyrefunktion ved *baseline* (estimeret kreatinin*clearance* 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 etnicitet 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, herunder elimination og absorption. Derfor skal legemsvægt 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 karcinogenicitet, da IgG1-monoklonale antistoffer ikke anses for at have karcinogent 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 administration 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 maternelle/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 og kønsmodning.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

L-histidin
L-histidinmonohydrochloridmonohydrat
L-valin
L-methionin
Polysorbat 80 (E 433)
Phosphorsyre, koncentreret (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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 2 uger ved eller under 30 °C.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre æske for at beskytte mod lys og fugt.

Dato og tidspunkt for, hvornår pakken tages ud af køleskabet, skal noteres på æsken. Kassér sprøjten, hvis den har været opbevaret udenfor 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 kanyle. Injektionssprøjten er lukket med et hårdt beskyttelseshylster (elastomerforsegling med polypropylskal) og et stempel (fluororesin-belagt butylgummi).

Pakningsstørrelser med 4 fyldte injektionssprøjter og multipakninger indeholdende 12 (3 pakninger med 4) fyldte injektionssprøjter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Tuyory leveres i fyldt injektionssprøjte til éngangsbrug med kanylesikringsanordning. 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 inden for 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 injektionssprøjtens 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 gullig, eller én eller flere dele af den fyldte injektionssprøjte ser ud til at være beskadiget.

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

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2022/007
EU/1/26/2022/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tuyory 162 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen 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 fyldt pen indeholder 0,27 mg (0,3 mg/ml) polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning (injektion) i fyldt pen.

En farveløs til svagt gullig opløsning med en pH på 5,8-6,2 og en osmolalitet på 240-360 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit (RA)
Tuyory 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 Tuyory anvendes som monoterapi i tilfælde af intolerans over for MTX, eller hvor fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.

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

Systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)
Tuyory er indiceret til behandling af aktiv sJIA hos patienter, som er 12 år og derover, og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er) og systemiske kortikosteroider.
Tuyory 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)
Tuyory er, i kombination med methotrexat (MTX), indiceret til behandling af pJIA (reumafaktor-positiv eller -negativ og udvidet oligoartrit) hos patienter, som er 12 år og derover, og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med MTX.
Tuyory kan gives som monoterapi ved intolerans over for MTX, eller hvis fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.

Kæmpecelle-arteritis (*Giant Cell Arteritis*, GCA)
Tuyory er indiceret til behandling af GCA hos voksne patienter.

4.2 Dosering og administration

Den subkutane formulering med 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 foretages under overvågning af en kvalificeret sundhedsperson. 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 en kvalificeret sundhedsperson.

Alle patienter, som behandles med Tuyory, 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 en sundhedsperson 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 subkutant, 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 en kvalificeret sundhedsperson.

GCA-patienter
Den anbefalede dosis er 162 mg subkutant, 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 i dette interval nedsæt doseringshyppighed af tocilizumab til hver anden uge eller afbryd 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 til < 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 2×10^9/l.

Laboratorieværdi (celler × 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 > 1×10^9/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 trombocyttal

Laboratorieværdi (celler × 10^3/µl)	**Handling**
50-100	Afbryd behandlingen med tocilizumab. Når trombocyttallet er > 100×10^3/µl, genoptages behandlingen med dosering hver anden uge og øges til dosering hver uge efter et klinisk skøn.
< 50	Seponer behandlingen.

RA- og GCA-patienter
Glemt dosis
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.

Særlige 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 blevet undersøgt hos patienter med svært 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
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 legemsvægt over tid. Tocilizumab kan bruges som monoterapi eller i kombination med MTX.

Patienter med sJIA
Den anbefalede dosis for patienter over 12 år er 162 mg subkutant én gang hver uge for patienter, som vejer 30 kg eller mere, og 162 mg subkutant én gang hver 2. uge for patienter, som vejer mindre end 30 kg.

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

Patienter skal have en legemsvægt på mindst 10 kg ved behandling med tocilizumab subkutant.

Patienter med pJIA
Den anbefalede dosis for patienter over 12 år er 162 mg subkutant én gang hver 2. uge hos patienter, der vejer 30 kg eller mere, og 162 mg subkutant én gang hver 3. uge for patienter, som vejer mindre end 30 kg.

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

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 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 afbryd 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 < 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne ovenfor for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse.
> 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 × 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 × 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 sJIA- eller pJIA-patient.

- Lavt trombocyttal

Laboratorieværdi (celler × 10^3/µl)	**Handling**
50-100	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Afbryd behandlingen med tocilizumab. Når trombocyttallet er > 100 × 10^3/µl, 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 sJIA- eller pJIA-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 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.

Glemt dosis
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 lægen eller apotekspersonalet.

Administration

Dette lægemiddel er til subkutan anvendelse.

Efter omhyggelig oplæring i injektionsteknik, kan patienten selv injicere sig med dette tocilizumab, 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 Tuyory 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

Tuyory subkutan formulering er ikke beregnet til intravenøs administration.

Tuyory 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). Behandling må ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner (se pkt. 4.3). Hvis en patient får en alvorlig infektion, skal behandlingen med tocilizumab afbrydes, indtil infektionen er under kontrol (se pkt. 4.8). Sundhedspersoner 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 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 deres sundhedsperson, 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 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 hyppigheden "ikke almindelig" 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, herunder 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 præmedicineret 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
Behandlingen med tocilizumab kan være ledsaget af stigninger i leveraminotransferaser, 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 leveraminotransferaser (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. Behandling frarådes til patienter med forhøjet ALAT eller ASAT, der er > 5 gange øvre normalgrænse ved *baseline*.

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

Svær 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 og GCA bør neutrofilocyt- og trombocyttallet 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 trombocyttal.

Hos patienter med sJIA og pJIA bør neutrofilocyt- og trombocyttallet kontrolleres ved 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 demyeliserende sygdomme. Risikoen for central demyelisering 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 af tocilizumab. Der pågår evalueringer af langtidssikkerheden.

Vaccinationer
Levende og levende, svækkede vacciner bør ikke gives samtidigt med tocilizumab, 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 pædiatriske og 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 RA-patienter. Dette lægemiddel bør ikke anvendes sammen med andre biologiske lægemidler.

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

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.

Polysorbat
Dette lægemiddel indeholder 0,27 mg polysorbat 80 i hver 162 mg/0,9 ml fyldt pen, hvilket svarer til 0,3 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 ugentligt havde ingen klinisk signifikant virkning på eksponeringen af MTX.

Populationsfarmakokinetisk analyse har ikke påvist effekt af MTX, NSAID'er eller kortikosteroider på tocilizumabs *clearance* hos RA-patienter. Ingen effekt af kumulativ dosis kortikosteroid på tocilizumab eksponering blev observeret hos GCA-patienter.

Ekspression af CYP450-leverenzymer supprimeres af cytokiner som IL-6, som stimulerer kronisk inflammation. Ekspression af CYP450 kan derfor reverseres, hvis der initieres behandling med potente cytokinhæmmere som 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 forsøgspersoner.

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 effekt. 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 dyrestudie har vist øget risiko for spontan abort/embryoføtal død efter høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Tuyory 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 dyrestudier. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Tuyory skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Foreliggende non-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

Tuyory 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 alvorlige 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 rapporter, litteraturrapporter og rapporter fra ikke-interventionelle studier, er vist i tabel 1 og er opstillet efter MedDRA-systemorganklasse. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

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

MedDRA-systemorgan-klasse	**Hyppighed kategoriseret efter foretrukken terminologi**				
	Meget almindelig	**Almindelig**	**Ikke almindelig**	**Sjælden**	**Meget sjælden**
Infektioner og parasitære sygdomme	Øvre luftvejs-infektioner	Cellulitis, pneumoni, oral herpes simplex, herpes zoster	Diverticulitis		
Blod og lymfesystem		Leukopeni, neutropeni, hypo-fibrinogenæmi			
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-tarm-kanalen		Mavesmerter, sår i munden, gastritis	Stomatitis, mavesår		
Lever og galdeveje				Lægemiddel-induceret leverskade, hepatitis, gulsot	Leversvigt
Hud og subkutane væv		Udslæt, pruritus, urticaria		Stevens-Johnsons syndrom[3]	
Nyrer og urinveje			Nyresten		
Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet	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 overvågning efter markedsføring, men blev 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, multicenterstudie, SC-I. SC-I var et non-inferioritetsstudie med 1.262 RA-patienter, der sammenlignede virkning 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 subkutant, 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 behandlingsgruppe sammenlignet med den intravenøse behandlingsgruppe, 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 gruppe). Disse reaktioner ved injektionsstedet (herunder erytem, pruritus, smerter og hæmatom) var af lette til moderate i sværhedsgrad. De fleste forsvandt uden behandling og ingen krævede seponering af behandlingen.

Neutrofilocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 6-måneders kontrollerede kliniske studie SC-I med tocilizumab blev der observeret et fald i neutrofilocyttal til under 1×10^9/l hos 2,9 % af patienterne ved ugentlig subkutan dosering.

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

Trombocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 6-måneders kontrollerede kliniske studie SC-I med tocilizumab fremgik det, at ingen patienter på den subkutane ugentlige dosis oplevede et fald i trombocytter til $\leq 50 \times 10^3$/µl.

Stigninger i leveraminotransferaser

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 6-måneders kontrollerede kliniske studie SC-I med tocilizumab blev der observeret en stigning i ALAT eller ASAT til ≥ 3 × øvre normalgrænse hos henholdsvis 6,5 % og 1,4 % af patienterne ved ugentlig subkutan behandling.

Lipidparametre

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 6-måneders kontrollerede kliniske studie SC-I med tocilizumab 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 ≥ 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 erytem, 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.

Laboratorieabnormiteter
I det 52-ugers åbne subkutane studie (WA28118) blev der observeret et fald i neutrofilocyttal til under 1×10^9/l hos 23,5 % af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab. Der blev observeret et fald i trombocytter til under 100×10^3/µl hos 2 % af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab. Der blev observeret en stigning i ALAT eller ASAT til ≥ 3 × 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 studiebehandlingen.

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 erytem, 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.

Laboratorieabnormiteter
Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter blev der observeret et fald i neutrofilocyttal til under 1×10^9/l hos 15,4 % af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab. Der blev observeret en stigning i ALAT eller ASAT til ≥ 3 × 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 ≤ 50×10^3/µl.

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, placebokontrollerede 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 aftagende prednison-dosis (156,0/4,2 hændelser pr. 100 patientår) og placebo plus 52 ugers aftagende dosis (210,2/12,5 hændelser pr. 100 patientår) grupper.

Reaktioner på injektionsstedet
I den subkutane patientgruppe med ugentlig tocilizumab rapporterede i alt 6 % (6/100) af patienterne en bivirkning ved det subkutane injektionssted. Ingen reaktion ved injektionsstedet blev rapporteret som en alvorlig bivirkning eller ingen krævede seponering af behandlingen.

Neutrofilocytter
Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 12-måneders kontrollerede kliniske studie med tocilizumab blev der observeret et fald under 1×10^9/l i neutrofilocyttal hos 4 % af patienterne i gruppen, der fik ugentlig subkutan tocilizumab. Dette blev ikke observeret i nogen af grupperne, der fik placebo plus aftagende prednison-dosis.

Trombocytter
Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 12-måneders kontrollerede kliniske studie med tocilizumab, havde én patient (1 %, 1/100) i gruppen med subkutan tocilizumab én gang ugentligt et forbigående fald i trombocytter til $< 100 \times 10^3$/µl uden forbundne blødninger. Et fald i trombocytter under 100×10^3/µl blev ikke observeret i nogen af grupperne, der fik placebo plus aftagende prednison-dosis.

Stigninger i leveraminotransferaser
Under rutinemæssig laboratoriekontrol i det 12-måneders kontrollerede kliniske studie med tocilizumab forekom stigning i ALAT $\geq 3 \times$ øvre normalgrænse hos 3 % af patienterne i gruppen, der fik subkutan tocilizumab 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 normalgrænse forekom hos 1 % af patienterne, der fik ugentlig subkutan tocilizumab sammenlignet med ingen patienter i nogen af grupperne, der fik placebo plus aftagende prednison-dosis.

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger (intravenøs anvendelse)
RA-patienter
Tocilizumabs sikkerhed er blevet undersøgt i 5 dobbeltblindede, kontrollerede fase III-studier og i deres forlængelsesperiode (se pkt. 5.1).

Populationen, *alle kontroller*, omfatter alle patienter fra den dobbeltblindede fase af hvert studie fra randomisering til enten første ændring i behandlingsregimet eller til en behandlingsvarighed på 2 år er nået. Kontrolperioden i 4 af studierne var 6 måneder og op til2 år i ét 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 ét 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 den langsigtede eksponeringspopulation 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 monoterapistudiet var hyppigheden af alvorlige infektioner 3,6 hændelser pr. 100 patientårs eksponering 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, herunder candidiasis, aspergillose, kokcidioidomykose og pneumocystis jirovecii, pneumoni, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis og bakteriel artrit. 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 den langsigtede eksponeringspopulation 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 seponering 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 intravenøs tocilizumab (se pkt. 4.4).

Neutrofilocytter
I de 6-måneders kontrollerede studier forekom der fald i neutrofilocyttal til under 1×10^9/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 < 1×10^9/l, fik det inden for 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 blevet 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.

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 ≥ 6,2 mmol/l, heraf fik 15 % vedvarende stigning i LDL til ≥ 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.

Immunogenicitet
Der kan udvikles anti-tocilizumab-antistoffer under behandling med tocilizumab. Der kan observeres en sammenhæng mellem udviklingen af antistoffer og klinisk respons eller forekomst af bivirkninger.

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 ét 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 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.

Tuyory er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

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 immunglobulin-sekretion, induktion af hepatisk akutfaseproteinsyntese og stimulation af hæmopoiese. IL-6 har været involveret i patogenesen af sygdomme, såsom inflammatoriske sygdomme, osteoporose og neoplasi.

Farmakodynamisk virkning
I de kliniske RA-studier med tocilizumab er der set et hurtigt fald i CRP, erytrocyt-sedimentationsreaktionen (ESR), serumamyloid A (SAA) og fibrinogen. I overensstemmelse med virkningen på akut-fase reaktanter var behandlingen med tocilizumab ledsaget af et fald i trombocyttallet inden for referenceintervallet. Der blev set stigninger i hæmoglobinkoncentrationen, fordi tocilizumab nedsatte den af IL-6 medierede virkning på hepcidin-produktionen, 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 middelcelle hæmoglobinkoncentrationen (MCHC). 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-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
Virkningen 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 administration på 8 mg/kg hver 4. uge til subkutan administration på 162 mg én gang ugentlig vil ændre eksponeringen hos patienten. Omfanget varierer afhængig af patientens legemsvægt (øget hos lette patienter og formindsket hos tunge patienter) men den kliniske effekt er i overensstemmelse med den, som er observeret hos patienter, som er 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, herunder 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 endepunkt 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 studie SC-1 ved uge 24 (% patienter)

	SC-I[a]	
	TCZ s.c. 162 mg ugentligt + DMARD n = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR20 uge 24	69,4 %	73,4 %
Vægtet forskel (95 % KI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 uge 24	47,0 %	48,6 %
Vægtet forskel (95 % KI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 uge 24	24,0 %	27,9 %
Vægtet forskel (95 % KI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

DMARD = sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel
TCZ = tocilizumab
i.v. = intravenøs
s.c. = subkutan
[a] = per 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 behandlingsgruppe. Ved uge 24 sås en signifikant reduktion i DAS28 fra *baseline* (gennemsnitlig forbedring) på 3,5 i begge behandlingsgrupper og en sammenlignelig andel af patienter havde opnået DAS28 klinisk remission (DAS28 < 2,6) i den subkutane (38,4 %) og intravenøse (36,9 %) gruppe.

Radiografisk respons
Radiografisk respons på subkutant administreret tocilizumab blev vurderet i et dobbeltblindet, kontrolleret multicenterstudie 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, herunder 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 subkutan tocilizumab 162 mg hver anden uge eller placebo, i kombination med non-biologisk(e) DMARDs.

I SC-II-studiet blev hæmning af struktureret ledskade 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 gruppe og 6,6 i placebogruppen. Ved uge 24 var der observeret signifikant reduktion i DAS28 fra *baseline* på 3,1 i den subkutane gruppe og 1,7 i placebogruppen, og for DAS28 < 2,6 blev der observeret en reduktion på 32,0 % i den subkutane gruppe og en reduktion på 4,0 % i placebogruppen.

Effekt 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 behandlingsgruppe. 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 %) behandlingsgruppe, 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 gruppe og 6,54 for den intravenøse gruppe; den fysiske komponent var også sammenlignelig med 9,49 for den subkutane gruppe og 9,65 for den intravenøse gruppe.

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 ≥ 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 score for mentale og fysiske komponenter) var signifikant højere i den subkutane tocilizumab-gruppe (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 legemsvægt. 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 virkningsresultater viste, at subkutan tocilizumab øgede alle eksploratoriske effektparametre herunder *Juvenile Arthiritis Disease Activity Score* (JADAS)-71 hos tocilizumab naive patienter og opretholdt alle eksploratoriske virkningsparametre 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 legemsvægt. 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 tocilizumab 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 virkningsresultater viste, at subkutan tocilizumab øgede den mediane *Juvenile Arthiritis 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
Virkningen og sikkerheden af tocilizumab hos patienter med GCA blev undersøgt i WA28119, et randomiseret, multicenter, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-superioritetssstudie.

251 patienter med nyopstået eller recidiverende GCA blev inkluderet og tildelt til en af fire behandlingsgrupper. Studiet bestod af en 52 ugers blindet periode (del 1) efterfulgt af en 104 ugers åben forlængelse (del 2). Formålet med del 2 var at beskrive den langsigtede sikkerhed og vedligeholdelse af virkning efter 52 uger med behandling for at undersøge tilbagefaldsraten og behovet for tocilizumab-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 placebokontrolgrupper 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 uger nedtrapnings-regime af prednison n = 50	**Placebo + 52 ugers nedtrapnings-regime af prednison n = 51**	**Tocilizumab 162 mg s.c. ugentligt + 26 ugers nedtrapnings-regime af prednison n = 100**	**Tocilizumab 162 mg s.c. 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

s.c. = subkutant

Det primære virkningsendepunkt vurderet ved andelen af patienter, der opnåede steroidfri vedvarende remission ved 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 virkningsendepunkt, 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 ved 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 subkutan tocilizumab 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. Virkningsresultater for studie WA28119

	Placebo + 26 ugers nedtrapnings-regime af prednison n = 50	**Placebo + 52 ugers nedtrapnings-regime af prednison n = 51**	**Tocilizumab 162 mg s.c. ugentligt + 26 ugers nedtrapnings-regime af prednison n = 100**	**Tocilizumab 162 mg s.c. 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	N/A	N/A	42 %*	39,06 %*
(99,5 % KI)			(18,00; 66,00)	(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 %)
Ujusteret forskel i proportioner	N/A	N/A	38,35 %*	35,41 %**
(99,5 % KI)			(17,89; 58,81)	(10,41; 60,41)
Andre sekundære endepunkter				
Tid til første GCA-flare[1] (tocilizumab-grupper *vs.* placebo + 26) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Tid til første GCA-flare[1] (tocilizumab-grupper *vs.* placebo + 52) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tid til første GCA-flare[1] (recidiv-patienter; tocilizumab-grupper *vs.* placebo + 26) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0.23*** (0,09; 0.61)	0.42 (0,14; 1,28)
Tid til første GCA-flare[1] (recidiv-patienter; tocilizumab-grupper *vs.* placebo + 52) HR (99 % KI)	N/A	N/A	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) HR (99 % KI)	N/A	N/A	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) HR (99 % KI)	N/A	N/A	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[§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Middelværdi (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(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/time – 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 det 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
HR = *Hazard ratio*
KI = Konfidensinterval
s.c. = 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) hos dem, der fik tocilizumab hver eller hver anden uge [henholdsvis 4,10; 2,76] end i de to placebogrupper [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 % KI: 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 hos gruppen med placebo plus 52 ugers nedtrapning af prednison-dosis [2,84] (selv om forskellene ikke var statistisk signifikante [p = 0,0252 for ugentligt, p = 0,1468 for hver anden uge]) og sammenlignelig med gruppen med placebo plus 26 ugers nedtrapning af prednison-dosis [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* ved 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 placebogrupperne [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 nedtrapning 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
Patienter med RA

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 administreret intravenøst hver 4. uge som monoterapi. I studierne II, III og V blev tocilizumab administreret intravenøst hver 4. uge i kombination med MTX *vs.* placebo plus MTX. I studie IV blev tocilizumab administreret 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 ved 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 ACR20-respons. Ved uge 52 og uge 104 var de co-primære endepunkter forebyggelse af ledskader 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 (10-25 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 (10-25 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 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 ved uge 104, sammenlignet med 48 % ved uge 52 og 33 % ved 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 (henholdsvis 59 % *vs.* 50 %, 37 % *vs.* 27 %, og 18 % *vs.* 11 %; $p < 0,03$).

Antallet af patienter, som opnåede DAS28-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-/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**	**PBO + MTX**	**TCZ 8 mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**	**TCZ 8 mg/kg + DMARD**	**PBO + DMARD**	**TCZ 8 mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**
	n=286	**n=284**	**n=398**	**n=393**	**n=205**	**n=204**	**n=803**	**n=413**	**n=170**	**n=158**
ACR20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - Tocilizumab
MTX - Methotrexat
PBO - Placebo
DMARD - Sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel
** *- p < 0,01, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD*
*** *- p < 0,0001, TCZ vs. PBO + 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 hos 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, erosionsscore og ledspalteforsnævringsscore. 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* ved 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

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

PBO - Placebo
MTX - Methotrexat
TCZ - Tocilizumab
JSN - Ledspalteforsnævring
* - $p \leq 0{,}0001$, TCZ *vs.* PBO + MTX
** - $p < 0{,}005$, TCZ *vs.* PBO + MTX

Efter 1 års behandling med tocilizumab plus MTX havde 85 % af patienterne (n = 348) ingen progression af strukturel ledskade, 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.

Effekt 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
Ved 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 (herunder patienter, som responderede utilstrækkeligt på MTX). Patienterne i tocilizumab-gruppen fik en intravenøs infusion af tocilizumab (8 mg/kg) hver 4. uge og en subkutan placebo-injektion hver 2. uge. Patienterne i adalimumab-gruppen 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. Virkningsresultater for studie VI (WA19924)

	ADA + placebo (i.v.) n = 162	**TCZ + placebo (s.c.) 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

[a]p-værdien er justeret for lokalisering og varighed af reumatoid artrit 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.
i.v. = intravenøs
s.c. = subkutan
ADA = adalimumab
TCZ = tocilizumab

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-gruppen var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for tocilizumab, og bivirkningerne blev rapporteret med hyppigheder, der er sammenlignelige med tabel 1. En højere forekomst af infektioner og parasitære sygdomme blev rapporteret i tocilizumab-gruppen (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 laboratoriesikkerhedsparametre (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-gruppen og to (1,2 %) patienter i adalimumab-gruppen oplevede et fald i neutrofilocyttal af CTC grad 3 eller 4. Elleve (6,8 %) patienter i tocilizumab-gruppen og fem (3,1 %) patienter i adalimumab-gruppen 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-gruppen og 0,19 mmol/l (7 mg/dl) for patienter i adalimumab-gruppen. Sikkerheden observeret i tocilizumab-gruppen 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 non-lineær eliminering, som er en kombination af lineær *clearance* og Michaelis-Menten elimination. Den non-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. Populationsfarmakokinetiske 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 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 (forventede middelværdi ± 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 time × µg/ml, *trough*-koncentration (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 µg/ml og maksimumkoncentration (C_{max}) = 182 ± 50,4 µg/ml. Akkumulationsratioer for AUC og C_{max} var små, henholdsvis 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 administration, mens *steady-state* for AUC og C_{min} blev nået efter henholdsvis 8 og 20 uger. AUC, C_{min} og C_{max} for tocilizumab steg med øget legemsvægt. Ved legemsvægt ≥ 100 kg var den forventede gennemsnitlige (± SD) *steady-state*-AUC, -C_{min} og -C_{max} for tocilizumab henholdsvis 50.000 ± 16.800 µg × time/ml, 24,4 ± 17,5 µg/ml og 226 ± 50,3 µg/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 virkningsgevinst for hver trinvis forøgelse af tocilizumab-koncentrationen, således at klinisk relevante stigninger i virkning ikke blev vist hos patienter, som blev behandlet med > 800 mg tocilizumab. Tocilizumab-doser over 800 mg pr. infusion frarådes derfor (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 administration 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 ($t_{1/2}$) 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} øgedes dosisproportionalt. Ved *steady-state* var de forventede værdier for AUC og C_{min} henholdsvis 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 (± SD) *steady-state* AUC_{1uge}, C_{min} og C_{max} for tocilizumab henholdsvis 7.970 ± 3.432 µg × time/ml; 43,0 ± 19,8 µg/ml og 49,8 ± 21,0 µg/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 (± SD) *steady-state* AUC_{2uger}, C_{min} og C_{max} for tocilizumab henholdsvis 3.430 ± 2.660 µg × time/ml, 5,7 ± 6,8 µg/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 populationsfarmakokinetisk analyse som inkluderede 140 patienter, der blev behandlet med enten 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) eller 162 mg subkutant hver 10. dag eller hver 2. uge (patienter med en legemsvægt < 30 kg).

Der er begrænsede data tilgængelige vedrørende eksponeringer efterfulgt af subkutan administration af tocilizumab til sJIA-patienter under 2 år med en legemsvægt på mindre end 10 kg.

Patienter med sJIA skal have en legemsvægt på mindst 10 kg ved behandling med tocilizumab subkutant (se pkt. 4.2).

Tabel 8. Forventet gennemsnit ± standardafvigelser på farmakokinetiske parametre ved steady-state efter subkutan dosering hos 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_{trough}	4,39	3,21
Akkumulering $C_{gennemsnit}$ eller AUC_{τ}*	4,28	2,27

*$_{\tau}$ = 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 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.

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 et 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

Tocilizumabs farmakokinetik hos patienter med pJIA blev karakteriseret med en populationsfarmakokinetisk analyse, 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 9. Forventet gennemsnit ± standardafvigelser på 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} (µg/ml)	29,4 ± 13,5	75,5 ± 24,1
C_{min} (µg/ml)	11,8 ± 7,08	18,4 ± 12,9
$C_{gennemsnit}$ (µg/ml)	21,7 ± 10,4	45,5 ± 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

*$_{\tau}$ = 2 uger eller 3 uger for de to subkutane 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). Efter subkutan dosering var ca. 90 % af *steady-state* opnået ved uge 12 for både doseringsregimet 162 mg subkutant hver 2. uge og doseringsregimet 162 mg subkutant 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
populationsfarmakokinetiske analyser hos pJIA-patienter viste, at kropsstørrelsen har indflydelse på den lineære *clearance* og derfor bør legemsvægt tages i betragtning ved dosering (se tabel 9).

Efter subkutan administration er den effektive $t_{½}$ af tocilizumab op til 10 dage for 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 administration 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 populationsfarmakokinetisk model fra et analysedatasæt bestående af 149 GCA-patienter behandlet med 162 mg subkutant hver uge eller 162 mg subkutant hver anden uge. Den udviklede model havde samme struktur som den tidligere populationsfarmakokinetiske model baseret på data fra RA-patienter (se tabel 10).

Tabel 10. Forventede gennemsnit ± standardafvigelse for farmakokinetiske parametre ved steady-state efter subkutan dosering ved GCA

Tocilizumab farmakokinetisk parameter	**162 mg hver 2. uge**	**162 mg ugentligt**
C_{max} (µg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C_{trough} (µg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
$C_{gennemsnit}$ (µg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Akkumulering C_{max}	2,18	8,88
Akkumulering C_{trough}	5,61	9,59
Akkumulering $C_{gennemsnit}$ eller AUC_{τ}*	2,81	10,91

*$_{\tau}$ = 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 i gruppen med dosering hver anden uge og ved uge 17 i gruppen med dosering ugentligt.

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 legemsvægt. For dosisregimet på 162 mg hver uge var *steady-state* $C_{gennemsnit}$ 51 % højere hos patienter med legemsvægt 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* $C_{gennemsnit}$ 129 % højere hos patienter med legemsvægt 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 $t_{½}$ for absorptionen på omkring 4 dage. Biotilgængeligheden for den subkutane formulering 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 var 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 non-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 $t_{½}$ 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 regimet med administration hver anden uge. Ved høje serumkoncentrationer, når den samlede *clearance* af

tocilizumab domineres af lineær *clearance*, blev en effektiv $t_{½}$ på ca. 32 dage afledt af populationsparameter estimaterne.

Særlige 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 ud fra populationsfarmakokinetiske analyse havde normal eller let nedsat nyrefunktion. Let nedsat nyrefunktion (estimeret kreatinin*clearance* baseret på Cockcroft-Gault-formlen) påvirkede ikke tocilizumabs farmakokinetik.

Ca. en tredjedel af patienterne i GCA-studiet havde moderat nedsat nyrefunktion ved *baseline* (estimeret kreatinin*clearance* 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 etnicitet 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, herunder elimination og absorption. Derfor skal legemsvægt 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 karcinogenicitet, da IgG1-monoklonale antistoffer ikke anses for at have karcinogent 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 administration 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 maternelle/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 og kønsmodning.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

L-histidin
L-histidinmonohydrochloridmonohydrat
L-valin
L-methionin
Polysorbat 80 (E 433)
Phosphorsyre, koncentreret (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

24 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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 2 uger ved eller under 30 °C.

Opbevar den fyldte pen i den ydre æske for at beskytte mod lys og fugt.

Dato og tidspunkt for, hvornår pakken tages ud af køleskabet, skal noteres på æsken. Kassér pennen, hvis den har været opbevaret udenfor køleskabet i mere end 2 uger. Anvend ikke eksterne varmekilder, såsom varmt vand, til at opvarme den fyldte pen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,9 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte (type I glas) med indbygget kanyle, indeholdende 162 mg tocilizumab, samlet i en fyldt pen. Sprøjten er lukket med et hårdt beskyttelseshylster (elastomerforsegling med polypropylskal) og et stempel (fluororesin-belagt butylgummi).

Pakningsstørrelser med 4 fyldte penne og multipakninger indeholdende 12 (3 pakninger med 4) fyldte penne.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Tuyory 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 inden for 3 minutter efter at hætten er fjernet, skal den fyldte pen bortskaffes i en affaldsbeholder til skarpe genstande og en ny fyldt pen skal anvendes.

Hvis den blå indikator ikke flytter sig, efter den fyldte pen presses mod huden, 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 din sundhedsperson for at få hjælp.

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

Detaljeret vejledning i administration af Tuyory i fyldt pen gives i indlægssedlen.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2022/009
EU/1/26/2022/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLER 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. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Gedeon Richter Plc. (Chemical Works of Gedeon Richter Plc.)
Richter Gedeon Utca 20
Debrecen, 4031 Ungarn

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Gedeon Richter Plc. (Chemical Works of Gedeon Richter Plc.)
Gyömrői Út 19-21
Budapest
1103 Ungarn

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 væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at 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 GCA, til alle patienter, som forventes at skulle anvende Tuyory:

Informationsmaterialet til patienten skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Indlægsseddel (med brugsanvisning for subkutan anvendelse) (f.eks. link til EMA's 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 skal søge vejledning fra deres sundhedsperson, hvis de udvikler nogen form for infektion (selv en forkølelse) på tidspunktet for deres planlagte behandling med Tuyory.
- Til at gøre opmærksom på risikoen for at patienter, som får Tuyory, kan udvikle komplikationer til diverticulitis, og at disse komplikationer kan blive alvorlige, hvis de ikke behandles. Patienter skal omgående informere deres læge, hvis de oplever tegn eller symptomer på mavesmerter eller kolik med ændringer i afføringsmønsteret, eller hvis de observerer blod i afføringen. Patienten bør informere sundhedspersonen, hvis patienten har eller har haft tarmulceration eller diverticulitis (inflammation i dele af tyktarmen).
- Til at gøre opmærksom på risikoen for at patienter, som får Tuyory, kan udvikle alvorlige leverskader. Patienternes leverfunktion vil blive overvåget for ændringer i niveauet af leverenzymer gennem leverfunktionstest under behandlingen med Tuyory. 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

YDRE ÆSKE TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tuyory 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
tocilizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 80 mg tocilizumab.
1 hætteglas indeholder 200 mg tocilizumab.
1 hætteglas indeholder 400 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også saccharose, polysorbat 80 (E 433), dinatriumphosphatdihydrat, 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 med 4 mg
4 hætteglas med 4 ml

200 mg/10 ml
1 hætteglas med 10 mg
4 hætteglas med 10 ml

400 mg/20 ml
1 hætteglas med 20 mg
4 hætteglas med 20 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs infusion efter fortynding.
Det fortyndede præparat skal anvendes 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 æske 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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2022/001	1 hætteglas med 4 ml
EU/1/26/2022/002	4 hætteglas med 4 ml
EU/1/26/2022/003	1 hætteglas med 10 ml
EU/1/26/2022/004	4 hætteglas med 10 ml
EU/1/26/2022/005	1 hætteglas med 20 ml
EU/1/26/2022/006	4 hætteglas med 20 ml

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tuyory 20 mg/ml sterilt koncentrat
tocilizumab

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

YDRE ÆSKE TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tuyory 162 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
tocilizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 fyldt injektionssprøjte indeholder 162 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, L-valin, L-methionin, polysorbat 80 (E 433) og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

4 fyldte injektionssprøjter
162 mg/0,9 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

QRkode skal inkluderes
Scan for at se indlægssedlen eller besøg www.tuyoryinfo.com

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kun til engangsbrug.
Opbevar injektionssprøjten uden æske ved stuetemperatur 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 2 uger ved eller under 30 °C.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre æske 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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2022/007

13. BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tuyory 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

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE (MED BLÅ BOKS) - Multipakning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tuyory 162 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
tocilizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 fyldt injektionssprøjte indeholder 162 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også Lhistidin, Lhistidinmonohydrochloridmonohydrat, Lvalin, Lmethionin, polysorbat 80 (E 433) og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

Multipakning: 12 (3 pakninger med 4) fyldte injektionssprøjter
162 mg/0,9 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

QRkode skal inkluderes
Scan for at se indlægssedlen eller besøg www.tuyoryinfo.com

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kun til engangsbrug.
Opbevar injektionssprøjten uden æske ved stuetemperatur 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 2 uger ved eller under 30 °C.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre æske 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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2022/008

13. BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tuyory 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

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDRE ÆSKE TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE (UDEN BLÅ BOKS) - Multipakning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tuyory 162 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
tocilizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 fyldt injektionssprøjte indeholder 162 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også Lhistidin, Lhistidinmonohydrochloridmonohydrat, Lvalin, Lmethionin, polysorbat 80 (E 433) og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

4 fyldte injektionssprøjter
Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.
162 mg/0,9 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

QRkode skal inkluderes
Scan for at se indlægssedlen eller besøg www.tuyoryinfo.com

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kun til engangsbrug.
Opbevar injektionssprøjten uden æske ved stuetemperatur 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 2 uger ved eller under 30 °C.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre æske 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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2022/008

13. BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tuyory 162 mg sprøjte

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tuyory 162 mg injektion
tocilizumab

s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,9 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE TIL FYLDT PEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tuyory 162 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
tocilizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 fyldt pen indeholder 162 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også Lhistidin, Lhistidinmonohydrochloridmonohydrat, Lvalin, Lmethionin, polysorbat 80 (E 433) og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

4 fyldte penne
162 mg/0,9 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

QRkode skal inkluderes
Scan for at se indlægssedlen eller besøg www.tuyoryinfo.com

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kun til engangsbrug.
Opbevar den fyldte pen uden æske ved stuetemperatur 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 2 uger ved eller under 30 °C.
Opbevar den fyldte pen i den ydre æske 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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2022/009

13. BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tuyory 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

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE TIL FYLDT PEN (MED BLÅ BOKS) - Multipakning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tuyory 162 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
tocilizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 fyldt pen indeholder 162 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også Lhistidin, Lhistidinmonohydrochloridmonohydrat, Lvalin, Lmethionin, polysorbat 80 (E 433) og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

Multipakning: 12 (3 pakninger med 4) fyldte penne
162 mg/0,9 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

QRkode skal inkluderes
Scan for at se indlægssedlen eller besøg www.tuyoryinfo.com

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kun til engangsbrug.
Opbevar den fyldte pen uden æske ved stuetemperatur 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 2 uger ved eller under 30 °C.
Opbevar den fyldte pen i den ydre æske 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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2022/010

13. BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tuyory 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

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDRE ÆSKE TIL FYLDT PEN (UDEN BLÅ BOKS) - Multipakning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tuyory 162 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
tocilizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 fyldt pen indeholder 162 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også Lhistidin, Lhistidinmonohydrochloridmonohydrat, Lvalin, Lmethionin, polysorbat 80 (E 433) og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

4 fyldte penne
Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.
162 mg/0,9 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

QRkode skal inkluderes
Scan for at se indlægssedlen eller besøg www.tuyoryinfo.com

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kun til engangsbrug.
Opbevar den fyldte pen uden æske ved stuetemperatur 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 2 uger ved eller under 30 °C.
Opbevar den fyldte pen i den ydre æske 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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2022/010

13. BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tuyory 162 mg pen

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FYLDT PEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tuyory 162 mg injektion
tocilizumab

s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,9 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Tuyory 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
tocilizumab

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

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. 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 Tuyory.

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 Tuyory
3. Sådan får du Tuyory
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tuyory indeholder det aktive stof tocilizumab, som er et protein fremstillet ud fra specifikke immunceller (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 inflammationen (betændelseslignende tilstand) i kroppen nedsættes. Tuyory nedsætter symptomer, såsom smerter og hævelse i dine led, og kan medvirke til, at du nemmere kan udføre dine daglige opgaver. Tuyory 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.

- **Tuyory anvendes til at behandle voksne** med moderat til svær aktiv leddegigt (en autoimmun sygdom), hos hvem tidligere behandling ikke har virket godt nok. Tuyory gives normalt sammen med methotrexat. Tuyory kan dog også gives alene, hvis din læge mener, at methotrexat ikke egner sig til dig.

- Tuyory kan også anvendes til at behandle voksne patienter med svær, aktiv og progressiv leddegigt, hvis de ikke tidligere er blevet behandlet med methotrexat.

- **Tuyory anvendes til at behandle børn med aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)**. Tuyory anvendes til børn, som er 2 år eller derover, med **aktiv sJIA**. sJIA er en inflammations (betændelseslignende)-sygdom, som forårsager smerte og hævelse i et eller flere led samt feber og udslæt. Tuyory anvendes til at lindre symptomerne på sJIA, og kan gives i kombination med methotrexat eller alene.

- **Tuyory anvendes til at behandle børn med aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)**. Tuyory anvendes til børn, som er 2 år eller derover, med **aktiv pJIA**. pJIA er en

inflammations (betændelseslignende)-sygdom, som forårsager smerte og hævelse i et eller flere led. Tuyory anvendes til at lindre symptomerne på pJIA, og kan gives i kombination med methotrexat eller alene.

- **Tuyory anvendes til at behandle voksne og børn**, som er 2 år eller derover, med svær eller livstruende **cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)**. CRS er en bivirkning, der ses ved kimærisk antigenreceptor (CAR) T-celle behandling, som bruges til at behandle visse typer af kræft.

- **Tuyory anvendes 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 Tuyory

Du må ikke få Tuyory
- hvis du er allergisk over for tocilizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tuyory (angivet i punkt 6).
- hvis du har en aktiv og alvorlig infektion (bortset fra COVID-19).

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken, som giver dig infusionen.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Tuyory.

- Hvis du får **allergiske reaktioner**, såsom trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, svær svimmelhed eller omtågethed, hævelse af læberne 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. Tuyory 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 tegn og symptomer på tuberkulose, før du begynder behandlingen med Tuyory. 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-tarm-kanalen** eller **betændelse i udposning i mave-tarm-kanalen**, skal du fortælle det til din læge. Symptomerne kan omfatte mavesmerter og uforklarlige ændringer i afføringsmønsteret med feber.

- Hvis du har en **leversygdom**, skal du fortælle det til din læge. Din læge 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 din læge. Alle patienter, især børn, bør forud for påbegyndelse af Tuyory-behandling bringes ajour med alle vaccinationer, medmindre akut behandling er påkrævet. Visse typer af vacciner må ikke gives samtidig med, at du får Tuyory.

- Fortæl det til din læge, hvis du har **kræft**. Din læge vil tage stilling til, om du stadig kan behandles med Tuyory.

- Fortæl det til din læge, hvis du har tegn på, at du kan udvikle **hjerte-kar-sygdomme**, såsom forhøjet blodtryk eller forhøjet kolesterol. Disse faktorer skal kontrolleres under behandlingen med Tuyory.

- Hvis du har moderate eller svære **problemer med din nyrefunktion**, vil din læge følge dig.

- Hvis du har **vedvarende hovedpine**.

Før og under din behandling med Tuyory, vil din læge tage blodprøver for at undersøge, om du har et lavt antal hvide blodlegemer eller blodplader, eller om du har forhøjede leverenzymer.

Børn og unge
Tuyory 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 Tuyory.

Brug af andre lægemidler sammen med Tuyory
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.

Tuyory kan påvirke virkningen af nogle 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 **inflammation (betændelseslignende tilstand)**
- simvastatin eller atorvastatin, som bruges til at nedsætte **kolesterolniveauet**
- calciumantagonister (f. eks. amlodipin), som bruges til at behandle **forhøjet blodtryk**
- 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**.

Tuyory bør ikke bruges til behandling af leddegigt, sJIA eller pJIA sammen med andre biologiske lægemidler på grund af manglende klinisk erfaring.

Graviditet, amning og frugtbarhed
Tuyory må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandlingen og op til 3 måneder efter behandlingen.

Stop med at amme, hvis du skal i behandling med Tuyory, og tal med din læge. Du må ikke begynde at amme igen, før der er gået mindst 3 måneder, efter behandlingen med Tuyory er afsluttet. Det vides ikke, om Tuyory udskilles i modermælken.

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.

Tuyory indeholder natrium og polysorbat

Efter fortynding med 0,9 % natriumchloridopløsning indeholder den klargjorte infusionsvæske, opløsning, 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. Dette bør tages i betragtning for patienter på en kontrolleret natriumdiæt.

Dette lægemiddel indeholder 5 mg polysorbat 80 (E 433) 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 hætteglas, hvilket svarer 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 Tuyory

Dette lægemiddel må kun udleveres efter ordination på recept udstedt af en begrænset lægegruppe.

Du vil få Tuyory 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 af Tuyory 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 Tuyory én gang hver 4. uge gennem et drop i en vene (intravenøs infusion). Infusionen tager én time.

Børn med sJIA (2 år og derover)
Den sædvanlige dosis af Tuyory 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 Tuyory én gang hver 2. uge gennem et drop i en vene (intravenøs infusion). Infusionen tager én time.

Børn med pJIA (2 år og derover)
Den sædvanlige dosis Tuyory 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 Tuyory én gang hver 4. uge gennem et drop i en vene (intravenøs infusion). Infusionen tager en time.

Patienter med CRS
Den sædvanlige dosis Tuyory 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**.
Tuyory kan gives alene eller sammen med kortikosteroider.

Patienter med COVID-19
Den sædvanlige dosis Tuyory er **8 mg pr. kg kropsvægt**. Det kan være nødvendigt med endnu en dosis.

Hvis du har fået for meget Tuyory
Det er ikke sandsynligt, at du får for meget Tuyory, da du får det af en læge eller sygeplejerske. Hvis du er i tvivl, skal du tale med din læge.

Hvis du har glemt at få Tuyory

Det er ikke sandsynligt, at du glemmer en dosis af Tuyory, da du får det af en læge eller sygeplejerske. Hvis du er i tvivl, skal du tale med din læge eller sygeplejerske.

Hvis du holder op med at få Tuyory
Beslutningen om at stoppe behandlingen med Tuyory, skal først drøftes 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 af Tuyory.

Mulige alvorlige bivirkninger
Kontakt **straks** lægen, hvis du oplever nogen 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 eller svimmelhed
- udslæt, kløe, nældefeber, hævelse af læberne, tungen eller ansigtet

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 hurtigt som muligt**.

Meget almindelige bivirkninger:
Disse kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer
- luftvejsinfektioner i de øvre luftveje med typiske symptomer, såsom 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)
- forkølelsessår (oral herpes simplex), blister
- hudinfektioner (cellulitis) nogle gange med feber og kulderystelser
- udslæt og kløe, nældefeber
- overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner)
- infektion i øjnene (konjunktivitis)
- hovedpine, svimmelhed, højt blodtryk
- sår i munden, mavesmerter
- væskeophobning (ødem) i underbenene, vægtøgning
- hoste, åndenød

- lavt antal hvide blodlegemer, ses i blodprøver (neutropeni, leukopeni)
- unormale leverprøver (forhøjede aminotransferaser)
- forhøjet bilirubin, ses i 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-tarm-kanalen (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, ses i blodprøver
- leversvigt

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: inflammation (betændelseslignende tilstand) i næse og hals, diarré, nedsat antal hvide blodlegemer og forhøjede leverenzymer.

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: inflammation (betændelseslignende tilstand) i næse og hals, hovedpine, kvalme og nedsat antal hvide blodlegemer.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. 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, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

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

Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tuyory 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 (E 433), dinatriumphosphatdihydrat, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, koncentreret phosphorsyre (til pH-justering), natriumhydroxid (til pH-justering) og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 "Tuyory indeholder natrium og polysorbat").

Udseende og pakningsstørrelser
Tuyory er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Koncentratet er en klar til opaliserende, farveløs til lysegul væske.
Tuyory leveres i hætteglas indeholdende 4 ml, 10 ml og 20 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Pakningsstørrelser med 1 og 4 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Instruktioner for fortynding før administration
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 kanyle og sprøjte til at forberede Tuyory.

Der må kun anvendes infusionsposer af polyvinylchlorid (PVC), polypropylen (PP) eller polyethylen PE) til administration af infusionen.

Efter fortynding er den klargjorte infusionsvæske, opløsning fysisk og kemisk stabil i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Den klargjorte infusionsvæske, opløsning kan opbevares i 50 timer ved 30 ºC og i op til 4 uger i køleskab ved 2 °C – 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 °C – 8 °C, medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Voksne patienter (≥ 30 kg) med RA, COVID-19 og CRS
Et volumen, som svarer til det volumen Tuyory-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 Tuyory-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
Et volumen, som svarer til det volumen Tuyory-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 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
Et volumen, som svarer til det volumen Tuyory-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 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 Tuyory-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 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.

Tuyory er kun til engangsbrug.

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

Indlægsseddel: Information til brugeren

Tuyory 162 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
tocilizumab

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge 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 Tuyory.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tuyory
3. Sådan skal du bruge Tuyory
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tuyory indeholder det aktive stof tocilizumab, som er et protein fremstillet ud fra specifikke immunceller (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 inflammationen (betændelseslignende tilstand) i kroppen nedsættes.

Tuyory 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.

Tuyory nedsætter symptomer på leddegigt, såsom smerter og hævelse i dine led, og kan medvirke til, at du nemmere kan udføre dine daglige opgaver. Tuyory 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.

Tuyory gives normalt sammen med et andet lægemiddel mod leddegigt, som kaldes methotrexat. Tuyory kan dog også gives alene, hvis din læge mener, at methotrexat ikke egner sig til dig.

- **voksne med en sygdom i arterierne kaldet kæmpecelle-arteritis (*Giant Cell Arteritis*, GCA)**, forårsaget af inflammation (betændelseslignende tilstand) i kroppens største arterier, især dem, der leverer blod til hovedet og halsen. Symptomerne omfatter hovedpine, træthed og smerter i kæben. Følgerne kan omfatte slagtilfælde og blindhed.

Tuyory 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 steroid-dosis kan også føre til en pludselig opblussen af GCA. Ved at tilføje Tuyory til behandlingen kan steroider bruges i kortere tid, mens GCA stadig kontrolleres.

- **børn og unge med aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA), som er 1 år eller derover**. sJIA er en inflammations (betændelseslignende)-sygdom, som forårsager smerte og hævelse i et eller flere led samt feber og udslæt.

Tuyory 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 derover**. pJIA er en inflammations (betændelseslignende)-sygdom, som forårsager smerte og hævelse i et eller flere led.

Tuyory 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 bruge Tuyory

Du må ikke bruge Tuyory
- hvis du eller dit barn, eller det barn du passer, er allergisk over for tocilizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tuyory (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 gælder for dig, skal du fortælle det til lægen. Brug ikke Tuyory.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Tuyory.

- Hvis du får **allergiske reaktioner**, såsom trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, svær svimmelhed eller omtågethed, hævelse af læberne, tungen eller ansigtet, hudkløe, nældefeber eller udslæt under eller efter injektionen, **skal du omgående fortælle det til din læge**.

- Hvis du oplever allergiske reaktioner, efter du har brugt Tuyory, **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. Tuyory 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 tegn og symptomer på tuberkulose, før du begynder behandlingen med Tuyory. 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-tarm-kanalen** eller **betændelse i udposning i mave-tarm-kanalen**, skal du fortælle det til din læge. Symptomerne kan omfatte mavesmerter og uforklarlige ændringer i afføringsmønsteret med feber.

- Hvis du har en **leversygdom**, skal du fortælle det til din læge. Din læge 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 din læge. Alle patienter bør forud for påbegyndelse af Tuyory-behandling bringes ajour med alle vaccinationer. Visse typer af vacciner må ikke gives samtidig med, at du får Tuyory.

- Fortæl det til din læge, hvis du har **kræft**. Din læge vil tage stilling til, om du stadig kan behandles med Tuyory.

- Fortæl det til din læge, hvis du har tegn på, at du kan udvikle **hjerte-kar-sygdomme**, såsom forhøjet blodtryk eller forhøjet kolesterol. Disse faktorer skal kontrolleres under behandlingen med Tuyory.

- Hvis du har moderate eller svære **problemer med din nyrefunktion**, vil din læge følge dig.

- Hvis du har **vedvarende hovedpine**.

Før din behandling med Tuyory, vil din læge tage en blodprøve for at undersøge, om du har et lavt antal hvide blodlegemer eller blodplader, eller om du har forhøjede leverenzymer.

Børn og unge
Tuyory subkutan injektion bør ikke anvendes til børn under 1 år. Tuyory 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 Tuyory.

Brug af andre lægemidler sammen med Tuyory
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.

Tuyory kan påvirke virkningen af nogle 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 **inflammation (betændelseslignende tilstand)**
- simvastatin eller atorvastatin, som bruges til at nedsætte **kolesterolniveauet**
- calciumantagonister (f. eks. amlodipin), som bruges til at behandle **forhøjet blodtryk**
- 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**.

Tuyory bør ikke bruges til behandling af leddegigt, sJIA, pJIA og GCA sammen med andre biologiske lægemidler på grund af manglende klinisk erfaring.

Graviditet, amning og frugtbarhed
Tuyory må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandlingen og op til 3 måneder efter behandlingen.

Stop med at amme, hvis du skal i behandling med Tuyory, og tal med din læge. Du må ikke begynde at amme igen, før der er gået mindst 3 måneder, efter behandlingen med Tuyory er afsluttet.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Dette lægemiddel kan forårsage svimmelhed. Hvis du føler dig svimmel, skal du lade være med at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Tuyory indeholder polysorbat
Dette lægemiddel indeholder 0,27 mg polysorbat 80 (E 443) i hver 162 mg/0,9 ml fyldt injektionssprøjte, hvilket svarer til 0,3 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 Tuyory

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Behandlingen vil blive ordineret og igangsat af sundhedspersoner, som har erfaring i diagnosticering og behandling af leddegigt, sJIA, pJIA eller GCA.

Den anbefalede dosis
Dosis for voksne med leddegigt eller GCA er 162 mg (indholdet af 1 fyldt injektionssprøjte), én gang om ugen.

Brug til børn og unge med sJIA (1 år og derover)
Den sædvanlige dosis af Tuyory afhænger af patientens vægt.
- Hvis patienten vejer **mindre end 30 kg**, er dosis 162 mg (indholdet af 1 fyldt injektionssprøjte), én gang hver anden uge.
- Hvis patienten vejer **30 kg eller mere**, er dosis 162 mg (indholdet af 1 fyldt injektionssprøjte), én gang hver uge.

Brug til børn og unge med pJIA (2 år og derover)
Den sædvanlige dosis af Tuyory afhænger af patientens vægt.
- Hvis patienten vejer **mindre end 30 kg**, er dosis 162 mg (indholdet af 1 fyldt injektionssprøjte), én gang hver tredje uge.
- Hvis patienten vejer **30 kg eller mere**, er dosis 162 mg (indholdet af 1 fyldt injektionssprøjte), én gang hver anden uge.

Tuyory gives som injektion under huden (subkutant). I starten vil lægen eller sygeplejersken måske give injektionen med Tuyory. Lægen kan dog vurdere, at du selv kan tage injektionen med Tuyory. I dette tilfælde vil du blive oplært i at give dig selv injektionen med Tuyory. For patienter som ikke selv kan give injektionen, f.eks. børn, vil forældre eller omsorgspersoner, få instruktion i, hvordan injektionen skal gives.

Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningen er uklar eller indeholder partikler, ikke er farveløs til gullig, eller én eller flere dele af den fyldte injektionssprøjte ser ud til at være beskadiget.

Efter hætten er fjernet, skal injektionen påbegyndes inden for **5 minutter** (se punkt 5 i indlægssedlen).

Kontakt lægen, hvis du har spørgsmål til, hvordan du giver dig selv eller et barn/en ung, som du passer, en injektion. **Du finder en detaljeret brugsvejledning i slutningen af denne indlægsseddel.**

Hvis du har brugt for meget Tuyory

Det er ikke sandsynligt, at du får for meget Tuyory, 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 Tuyory bruges præcis som lægen har foreskrevet. Hold øje med hvornår du/dit barn skal have næste dosis.
- Hvis du får Tuyory én gang om ugen, og inden for en uge opdager, at du har glemt en dosis, skal du springe den dosis over og tage næste dosis til den planlagte tid.
- Hvis du får Tuyory 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 tage 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 er usikker på, hvornår du skal tage næste injektion, skal du, uanset om du får Tuyory hver uge eller hver anden uge, kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Hvis et barn eller en ung med pJIA glemmer en dosis
Det er meget vigtigt, at Tuyory bruges præcis som lægen har foreskrevet. Hold øje med hvornår du/dit barn skal have næste dosis.
- Hvis du inden for 7 dage opdager, at du/dit barn har glemt en dosis, skal den glemte dosis tages så hurtigt som muligt, og den næste dosis tages til den planlagte tid.
- Hvis der er gået mere end 7 dage, før du opdages, at en dosis er blevet glemt, eller du er usikker på, hvornår du/dit barn skal tage næste injektion, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du holder op med at bruge Tuyory
Beslutningen om at stoppe behandlingen med Tuyory, skal først drøftes 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 3 måneder eller længere efter, du har fået sidste dosis af Tuyory.

Mulige alvorlige bivirkninger
Kontakt **straks** lægen, hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger.

Disse er almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer
Allergiske reaktioner under eller efter injektion:
- problemer med at trække vejret, trykken for brystet eller svimmelhed
- udslæt, kløe, nældefeber, hævelse af læberne, tungen eller ansigtet

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 hurtigt som muligt**.

Meget almindelige bivirkninger:
Disse kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer
- luftvejsinfektioner i de øvre luftveje med typiske symptomer, såsom 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)
- forkølelsessår (oral herpes simplex), blister
- hudinfektioner (cellulitis) nogle gange med feber og kulderystelser
- udslæt og kløe, nældefeber
- overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner)
- infektion i øjnene (konjunktivitis)
- hovedpine, svimmelhed, højt blodtryk
- sår i munden, mavesmerter
- væskeophobning (ødem) i underbenene, vægtøgning
- hoste, åndenød
- lavt antal hvide blodlegemer, ses i blodprøver (neutropeni, leukopeni)
- unormale leverprøver (forhøjede aminotransferaser)
- forhøjet bilirubin, ses i 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-tarm-kanalen (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, ses i blodprøver
- leversvigt

Bivirkninger hos børn og unge med sJIA eller pJIA
Generelt svarede bivirkningerne hos børn og unge med sJIA- eller pJIA til de typer af bivirkninger, som ses hos voksne patienter. Dog blev følgende bivirkninger set hyppigere hos børn og unge: inflammation (betændelseslignende tilstand) i næse og hals, hovedpine, kvalme og nedsat antal hvide blodlegemer.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, 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, der står på etiketten på den fyldte sprøjte og æsken 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 æske for at beskytte mod lys og fugt.

Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningen er uklar eller indeholder partikler, ikke er farveløs til gullig, eller én eller flere dele af den fyldte injektionssprøjte ser ud til at være beskadiget.

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 inden for 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 du ikke kan trykke injektionssprøjtens 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.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tuyory indeholder:
- Aktivt stof: tocilizumab.
  Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, L-valin, L-methionin, polysorbat 80 (E 433), koncentreret phosphorsyre (til pH-justering), natriumhydroxid (til pH-justering) og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 ”Tuyory indeholder polysorbat”).

Udseende og pakningsstørrelser
Tuyory er en injektionsvæske, opløsning. Opløsningen er farveløs til svagt gullig.

Tuyory leveres som en 0,9 ml fyldt injektionssprøjte indeholdende 162 mg tocilizumab injektionsvæske, opløsning.

Hver pakning indeholder 4 fyldte injektionssprøjter **og** multipakningerne indeholder 12 (3 pakninger med 4) fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Andre informationskilder

Du kan finde detaljerede og opdaterede oplysninger om dette produkt samt de senest godkendte undervisningsmaterialer til patienten ved at scanne QR-koden nedenfor eller på den ydre æske med en smartphone. De samme oplysninger findes også på følgende URL:
www.tuyoryinfo.com

QR-kode skal inkluderes

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

Det skal du vide for at kunne bruge Tuyory fyldt injektionssprøjte sikkert

Det er vigtigt at læse, forstå og følge denne vejledning, så du eller din omsorgsperson bruger Tuyory-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 injektionen korrekt, inden du bruger Tuyory-injektionssprøjten første gang. Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om. Prøv ikke at give dig selv en injektion, før du er helt sikker på, hvordan du skal bruge Tuyory-injektionssprøjten.

Du skal også læse indlægssedlen, der er vedlagt sammen med Tuyory-injektionssprøjten. 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 Tuyory.

For at mindske risikoen for utilsigtede kanylestik er Tuyory fyldt injektionssprøjte udstyret med en gennemsigtig automatisk kanylebeskytter. Kanylebeskytteren aktiveres automatisk, når injektionen er givet.

Vigtig information

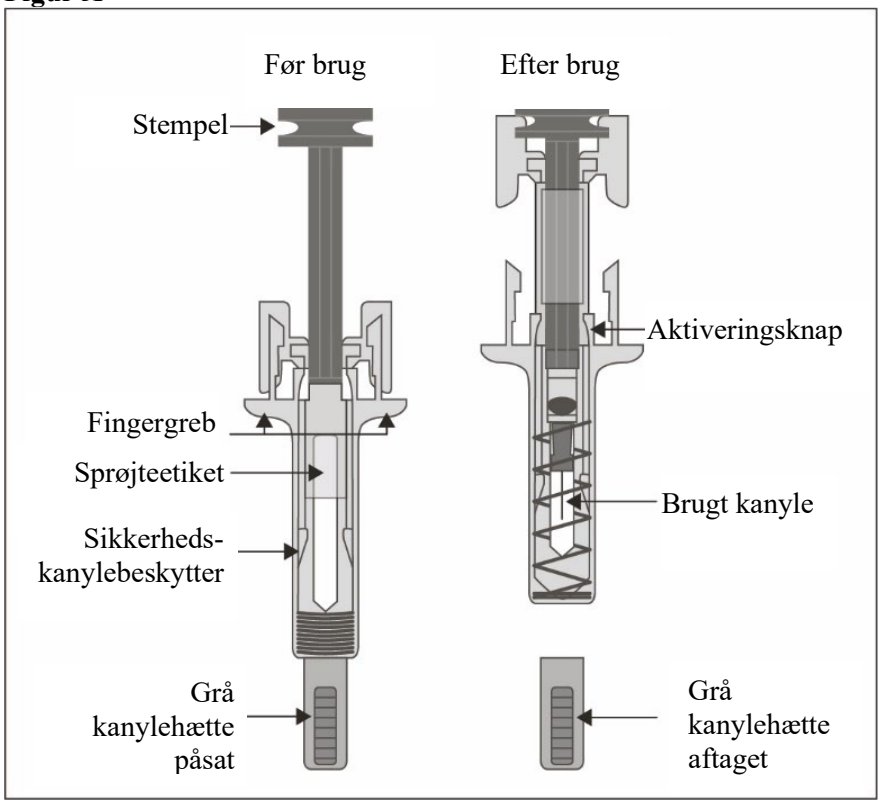
- **Prøv ikke at aktivere den fyldte injektionssprøjte før injektionen – f.eks. ved at røre aktiveringsknapperne., Den vil låses og gøre det umuligt at udføre injektionen**
- **Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis den ser ud til at være beskadiget**
- **Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder partikler**
- **Prøv ikke at åbne den fyldte injektionssprøjte eller skille den ad**
- **Fjern ikke hætten over kanylen, før du er klar til at give injektionen**
- **Giv ikke injektionen gennem tøj, der dækker huden**
- **Brug aldrig den samme injektionssprøjte igen**

Opbevaring

Opbevar Tuyory fyldt injektionssprøjte og alle lægemidler utilgængeligt for børn. Opbevar altid injektionssprøjten i køleskabet ved en temperatur på 2 ºC – 8 ºC. Når den fyldte injektionssprøjte er taget ud af køleskabet, kan den opbevares i op til to uger ved eller under 30 °C. Den fyldte injektionssprøjte skal altid opbevares i æsken. Injektionssprøjten må ikke nedfryses og skal beskyttes imod lys. Opbevar injektionssprøjterne tørt.

Den fyldte injektionssprøjtes dele (se figur A)

Figur A



For at kunne foretage injektionen, skal du bruge følgende:

Vedlagt i æsken:
- Fyldt injektionssprøjte

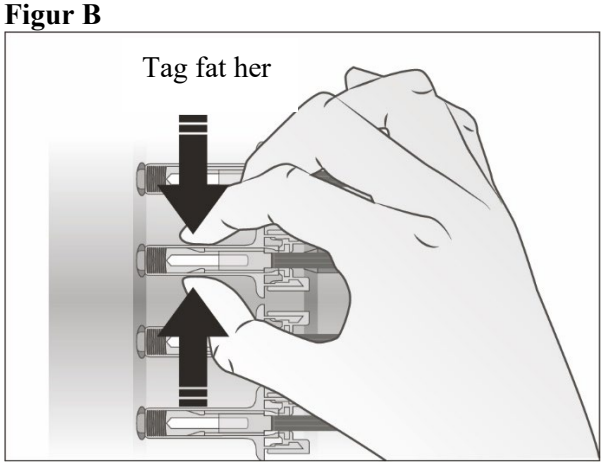
Ikke vedlagt i æsken:
- Spritservietter
- Sterilt vat eller gaze
- Affaldsbeholder til skarpe genstande til sikker bortskaffelse af kanylehætten og den brugte injektionssprøjte

Et sted til at klargøre injektionssprøjten:
- **Vælg en godt oplyst, ren, plan overflade, såsom et bord**

Trin 1. Kontrollér den fyldte injektionssprøjte

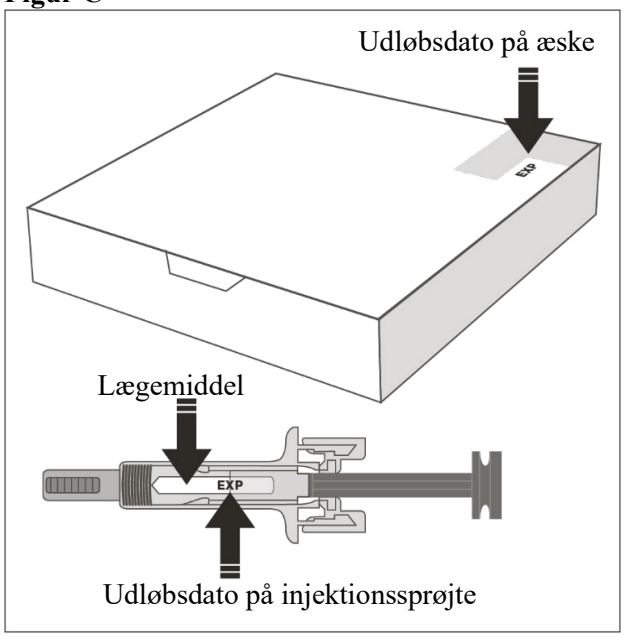
- Tag æsken med injektionssprøjten ud af køleskabet.
- Hvis det er første gang, du åbner æsken, skal du kontrollere, at den er korrekt forseglet. Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis det ser ud som om, at æsken har været åbnet tidligere.
- Åbn æsken.
- Tag fat i beskyttelseshylsteret for at tage den fyldte injektionssprøjte ud af æsken (**se figur B**).
  - Tag ikke fat i stemplet.
  - Tag ikke fat i kanylehætten.
  - Rør ikke ved aktiveringsknapperne på injektionssprøjten, da det kan beskadige injektionssprøjten.

Figur B



- Kontrollér injektionssprøjten og lægemidlet i den. Dette er vigtigt for at sikre, at det er sikkert at bruge injektionssprøjten og lægemidlet.
- Kontrollér udløbsdatoen på æsken og på injektionssprøjtens etiket (**se figur C**) for at sikre, at lægemidlets udløbsdato ikke er overskredet. Brug ikke injektionssprøjten, hvis udløbsdatoen er overskredet. Dette er vigtigt for at sikre, at det er sikkert at bruge injektionssprøjten og lægemidlet.

Figur C



Lad være med at bruge injektionssprøjten og smid den ud, hvis:
- lægemidlet er uklart
- lægemidlet indeholder partikler
- lægemidlet ikke er farveløst eller gulligt
- en eller flere dele af injektionssprøjten ser ud til at være beskadiget

Trin 2. Lad injektionssprøjten opnå stuetemperatur

- Fjern ikke kanylehætten på injektionssprøjten før trin 5. Lægemidlet kan tørre ud og blokere kanylen, hvis kanylehætten fjernes for tidligt.
- Læg injektionssprøjten på en ren, plan overflade. Lad injektionssprøjten ligge i ca. 25-30 minutter, så den opnår stuetemperatur (18 ºC – 28 ºC). Hvis injektionssprøjten ikke opnår stuetemperatur, kan injektionen være ubehagelig, og det kan være svært at presse stemplet ned.

- Injektionssprøjten må ikke opvarmes på andre måder.

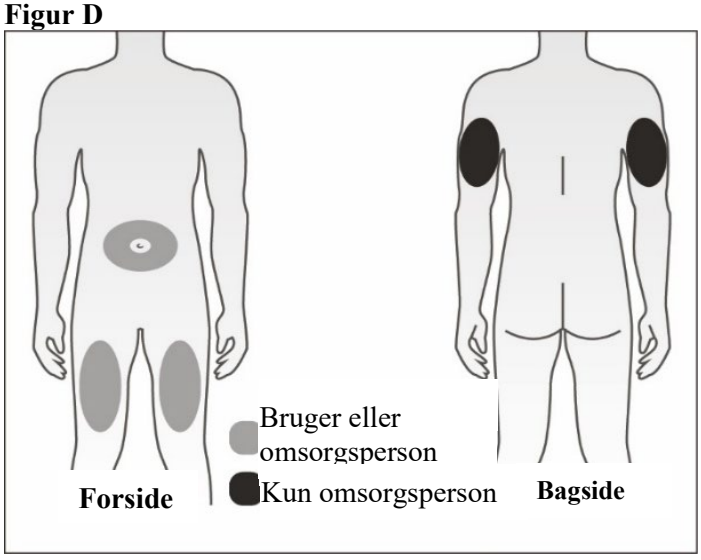
Trin 3. Vask hænder

- Vask dine hænder med sæbe og vand.

Trin 4. Vælg og klargør det sted, hvor injektionen skal gives

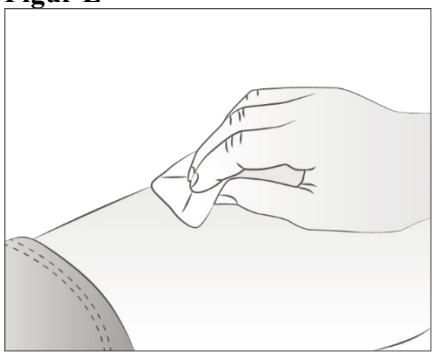
- Det anbefales at give injektionen foran midt på låret og den nederste del af maven omkring navlen, bortset fra et område på 5 cm lige omkring navlen (**se figur D**)
- Hvis injektionen gives af en omsorgsperson, kan den yderste del af overarmen også anvendes (**se figur D**)

Figur D



- Du skal vælge et nyt sted, hver gang du giver dig selv en injektion – mindst 3 cm fra det sted, hvor du sidst gav injektionen.
- Giv ikke injektionen på steder, der kan blive generet af et bælte eller linningen. Giv ikke injektionen i skønhedspletter, ar, blå mærker eller områder, hvor huden er øm, rød, hård eller hvor huden ikke er intakt.
- Rengør området omkring det valgte injektionssted med en spritserviet (**se figur E**) for at mindske risikoen for infektion.

Figur E

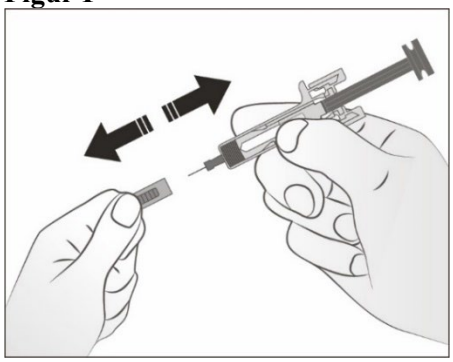


- Lad huden tørre i ca. 10 sekunder.
- Vær omhyggelig med at undgå at røre det rengjorte område inden injektionen. Du må ikke vifte eller puste på det rengjorte område.

Trin 5. Fjern kanylehætten

- Hold ikke injektionssprøjten i stemplet, når du fjerner kanylehætten.
- Hold fast i injektionssprøjtens beskyttelseshylster med én hånd og træk kanylehætten af med den anden hånd (**se figur F**). Hvis du ikke kan få kanylehætten af, skal du bede en omsorgsperson om hjælp eller kontakte din sundhedsperson.

Figur F



- Rør ikke ved kanylen, og lad ikke kanylen røre ved noget.
- Der kan være en dråbe væske på kanylens spids. Dette er normalt.
- Smid kanylehætten i affaldsbeholderen til skarpe genstande.

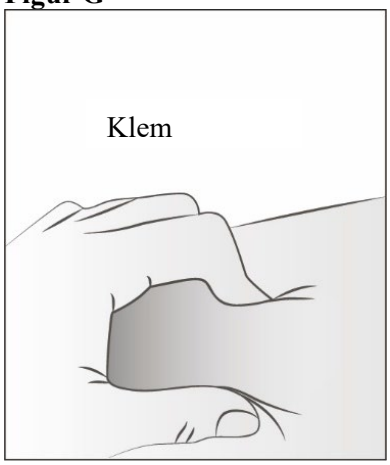
BEMÆRK: Når kanylehætten er fjernet, skal injektionssprøjten bruges straks.

- Hvis den ikke anvendes inden for 5 minutter efter, at hætten er fjernet, skal injektionssprøjten smides i affaldsbeholderen til skarpe genstande, og en ny injektionssprøjte skal anvendes. Det kan være svært at give injektionen, hvis det er mere end 5 minutter siden, kanylehætten er fjernet, eftersom lægemidlet kan tørre ud og blokere kanylen.
- Sæt aldrig kanylehætten tilbage på kanylen.

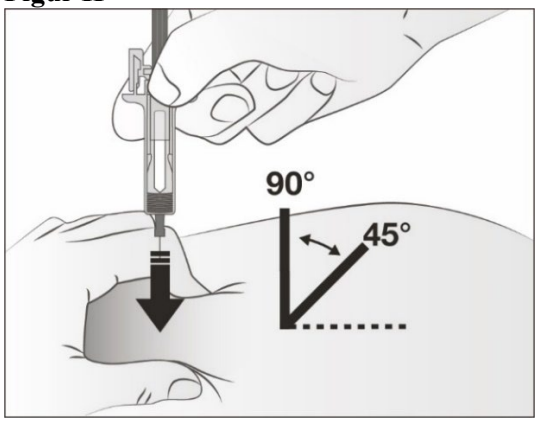
Trin 6. Giv injektionen

- Hold injektionssprøjten fast i din hånd.
- For at sikre, at kanylen går rigtigt ind under huden, skal du klemme en hudfold med din frie hånd (**se figur G**). Det er vigtigt at klemme hudfolden sammen for at sikre, at du sprøjter lægemidlet ind under huden (i fedtvæv) og ikke dybere (i muskelvæv). Hvis du kommer til at give injektionen i muskelvæv, kan det være ubehageligt.

Figur G



Figur H

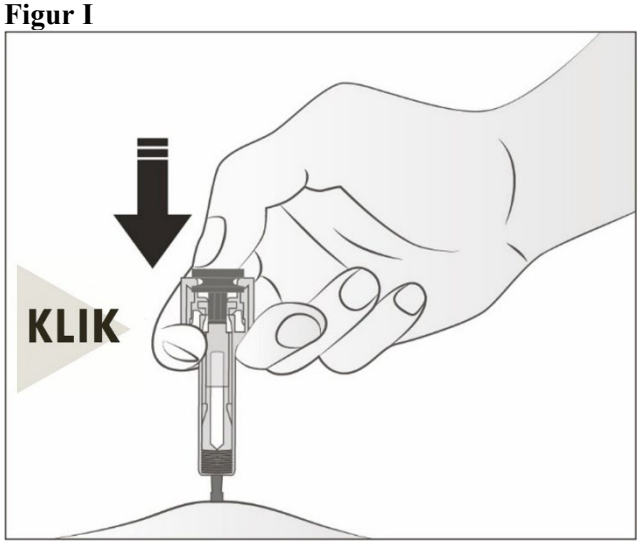


- Stik kanylen i hudfolden i en vinkel på 45 ° til 90 ° med en hurtig, fast bevægelse (**se figur H**).
- Hold ikke i og pres ikke på injektionssprøjtens stempel, mens du stikker kanylen i huden.

Det er vigtigt, at kanylen har den rigtige vinkel for at sikre, at lægemidlet gives under huden (i fedtvæv). Ellers kan injektionen være smertefuld, og lægemidlet virker måske ikke.

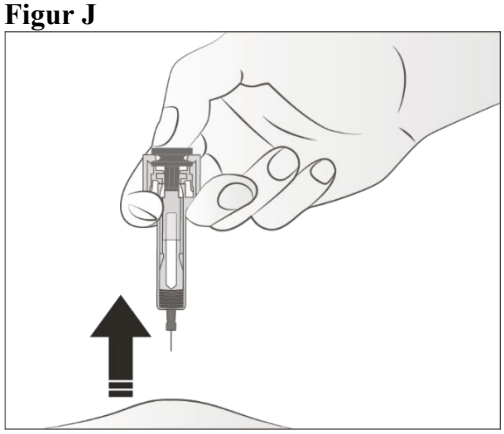
- Hold injektionssprøjten på plads, og slip hudfolden.
- Sprøjt langsomt lægemidlet ind ved forsigtigt at presse stemplet helt i bund, indtil du hører et "klik" (**se figur I**).
- Du skal presse stemplet helt i bund for at sikre, at du får den fulde dosis af lægemidlet, og for at sikre, at aktiveringsknapperne er helt skubbet til siden. Hvis stemplet ikke er trykket helt i bund, vil kanylebeskytteren 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.

Figur I



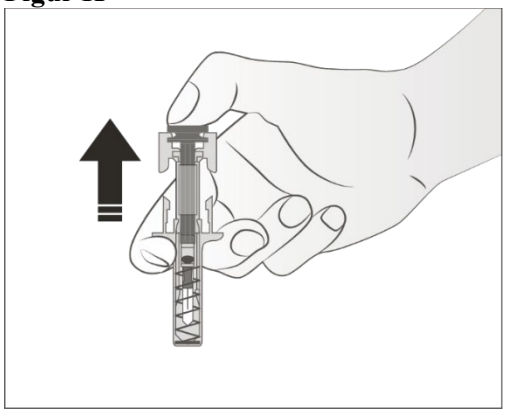
- Når stemplet er trykket helt i bund, skal du blive ved med at presse ned, for at sikre, at al lægemidlet er sprøjtet ind, inden kanylen trækkes ud af huden.
- Bliv ved med at presse stemplet ned, mens du tager kanylen ud af huden i samme vinkel, som da du satte den ind (**se figur J**).
- Hvis du ikke 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 din sundhedsperson, hvis du fortsat har problemer.

Figur J



- Når kanylen er helt ude af huden, kan du slippe stemplet og lade kanylebeskytteren glide på plads hen over kanylen (**se figur K**).

Figur K

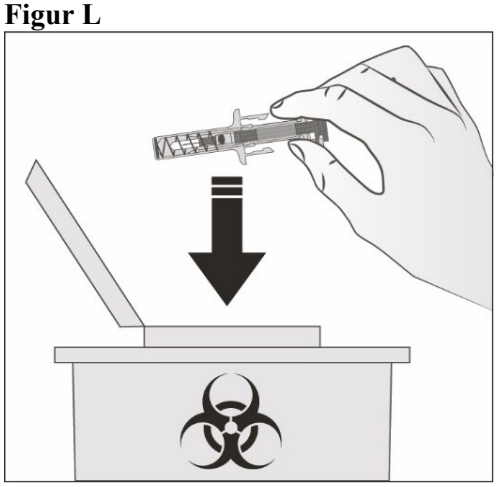


- Hvis du kan se, at der er dråber af blod ved injektionsstedet, kan du presse lidt sterilt vat eller gaze over injektionsstedet i ca. 10 sekunder.
- Du må ikke gnide på injektionsstedet.
- Notér dato, tidspunkt og det præcise sted på kroppen, hvor du har givet dig selv injektionen. Det kan også være nyttigt at notere eventuelle spørgsmål om injektionen eller hvis der er noget, du er i tvivl om, så du kan drøfte det med din sundhedsperson.

Trin 7. Smid injektionssprøjten ud

- Sæt ikke kanylehætten tilbage på injektionssprøjten.
- Smid den brugte injektionssprøjte i en affaldsbeholder til skarpe genstande. Spørg din sundhedsperson eller apotekspersonalet, hvordan du får fat i en affaldsbeholder til skarpe genstande eller anden type sikkerhedsbeholder, så du kan komme af med dine brugte injektionssprøjter på en sikker måde (hvis du ikke allerede har en) (**se figur L**).

Figur L



Spørg din sundhedsperson om vejledning i, hvordan du bortskaffer brugte injektionssprøjter korrekt. Der kan være lokale eller nationale retningslinjer for bortskaffelse af brugte injektionssprøjter.

Smid aldrig brugte injektionssprøjter eller affaldsbeholdere til skarpe genstande i husholdningsaffaldet eller til genbrug.

- Fulde affaldsbeholdere til skarpe genstande skal bortskaffes i overensstemmelse med din sundhedspersons eller apotekspersonalets anvisninger.
- Opbevar altid affaldsbeholdere til skarpe genstande utilgængeligt for børn.

Råd til patienter vedrørende overfølsomhedsreaktioner (kaldes i svære tilfælde også anafylaksi)

Hvis du på noget tidspunkt under eller efter en Tuyory-injektion udvikler symptomer, såsom (men ikke begrænset til) udslæt, kløe, kulderystelser, hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg, brystsmerter, hvæsende vejrtrækning, vejrtrænings- eller synkebesvær, eller svimmelhed eller følelse af at skulle besvime, skal du straks søge lægehjælp.

Råd til patienter vedrørende tidlig påvisning og behandling af infektion med henblik på at begrænse risikoen for alvorlige infektioner

Vær opmærksom på de første tegn på infektion, såsom:

- værken/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 kan være ved at udvikle en infektion.

Hvis der er noget, du er usikker på, eller hvis du har spørgsmål vedrørende injektionssprøjten, skal du kontakte din sundhedsperson eller apotekspersonalet for at få vejledning.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Tuyory 162 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
tocilizumab

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge 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 Tuyory.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tuyory
3. Sådan skal du bruge Tuyory
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tuyory indeholder det aktive stof tocilizumab, som er et protein fremstillet ud fra specifikke immunceller (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 inflammationen (betændelseslignende tilstand) i kroppen nedsættes.

Tuyory 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.

Tuyory nedsætter symptomer på leddegigt, såsom smerter og hævelse i dine led, og kan medvirke til, at du nemmere kan udføre dine daglige opgaver. Tuyory 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.

Tuyory gives normalt sammen med et andet lægemiddel mod leddegigt, som kaldes methotrexat. Tuyory kan dog også gives alene, hvis din læge mener, at methotrexat ikke egner sig til dig.

- **voksne med en sygdom i arterierne kaldet kæmpecelle-arteritis (*Giant Cell Arteritis*, GCA)**, forårsaget af inflammation (betændelseslignende tilstand) i kroppens største arterier, især dem, der leverer blod til hovedet og halsen. Symptomerne omfatter hovedpine, træthed og smerter i kæben. Følgerne kan omfatte slagtilfælde og blindhed.

Tuyory 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 steroid-dosis kan også føre til en pludselig opblussen af GCA. Ved at tilføje Tuyory til behandlingen kan steroider bruges i kortere tid, mens GCA stadig kontrolleres.

- **børn og unge med aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA), som er 12 år eller derover**. sJIA er en inflammations (betændelseslignende)-sygdom, som forårsager smerte og hævelse i et eller flere led samt feber og udslæt.

Tuyory 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 12 år eller derover**. pJIA er en inflammations (betændelseslignende)-sygdom, som forårsager smerte og hævelse i et eller flere led.

Tuyory 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 bruge Tuyory

Du må ikke bruge Tuyory
- hvis du eller dit barn, eller det barn du passer, er allergisk over for tocilizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tuyory (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 gælder for dig, skal du fortælle det til lægen. Brug ikke Tuyory.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Tuyory.

- Hvis du får **allergiske reaktioner**, såsom trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, svær svimmelhed eller omtågethed, hævelse af læberne, tungen eller ansigtet, hudkløe, nældefeber eller udslæt under eller efter injektionen, **skal du omgående fortælle det til din læge**.

- Hvis du oplever allergiske reaktioner, efter du har brugt Tuyory, **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. Tuyory 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 tegn og symptomer på tuberkulose, før du begynder behandlingen med Tuyory. 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-tarm-kanalen** eller **betændelse i udposning i mave-tarm-kanalen**, skal du fortælle det til din læge. Symptomerne kan omfatte mavesmerter og uforklarlige ændringer i afføringsmønsteret med feber.

- Hvis du har en **leversygdom**, skal du fortælle det til din læge. Din læge 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 din læge. Alle patienter bør forud for påbegyndelse af Tuyory-behandling bringes ajour med alle vaccinationer. Visse typer af vacciner må ikke gives samtidig med, at du får Tuyory.

- Fortæl det til din læge, hvis du har **kræft**. Din læge vil tage stilling til, om du stadig kan behandles med Tuyory.

- Fortæl det til din læge, hvis du har tegn på, at du kan udvikle **hjerte-kar-sygdomme**, såsom forhøjet blodtryk eller forhøjet kolesterol. Disse faktorer skal kontrolleres under behandlingen med Tuyory.

- Hvis du har moderate eller svære **problemer med din nyrefunktion**, vil din læge følge dig.

- Hvis du har **vedvarende hovedpine**.

Før din behandling med Tuyory, vil din læge tage en blodprøve for at undersøge, om du har et lavt antal hvide blodlegemer eller blodplader, eller om du har forhøjede leverenzymer.

Børn og unge
Tuyory fyldt pen bør ikke anvendes til børn under 12 år. Tuyory 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 Tuyory.

Brug af andre lægemidler sammen med Tuyory
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.

Tuyory kan påvirke virkningen af nogle 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 **inflammation (betændelseslignende tilstand)**
- simvastatin eller atorvastatin, som bruges til at nedsætte **kolesterolniveauet**
- calciumantagonister (f. eks. amlodipin), som bruges til at behandle **forhøjet blodtryk**
- 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**.

Tuyory bør ikke bruges til behandling af leddegigt, sJIA, pJIA og GCA sammen med andre biologiske lægemidler på grund af manglende klinisk erfaring.

Graviditet, amning og frugtbarhed
Tuyory må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandlingen og op til 3 måneder efter behandlingen.

Stop med at amme, hvis du skal i behandling med Tuyory, og tal med din læge. Du må ikke begynde at amme igen, før der er gået mindst 3 måneder, efter behandlingen med Tuyory er afsluttet.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Dette lægemiddel kan forårsage svimmelhed. Hvis du føler dig svimmel, skal du lade være med at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Tuyory indeholder polysorbat
Dette lægemiddel indeholder 0,27 mg polysorbat 80 (E 443) i hver 162 mg/0,9 ml fyldt pen, hvilket svarer til 0,3 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 Tuyory

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Behandlingen vil blive ordineret og igangsat af sundhedspersoner, som har erfaring i diagnosticering og behandling af leddegigt, sJIA, pJIA eller GCA.

Den anbefalede dosis
Dosis for voksne med leddegigt eller GCA er 162 mg (indholdet af 1 fyldt pen), én gang om ugen.

Brug til unge med sJIA (12 år og derover)
Den sædvanlige dosis af Tuyory afhænger af patientens vægt.
- Hvis patienten vejer **mindre end 30 kg**, er dosis 162 mg (indholdet af 1 fyldt pen), én gang hver anden uge.
- Hvis patienten vejer **30 kg eller mere**, er dosis 162 mg (indholdet af 1 fyldt pen), én gang hver uge.

Den fyldte pen bør ikke anvendes til behandling af børn under 12 år.

Brug til unge med pJIA (12 år og derover)
Den sædvanlige dosis af Tuyory afhænger af patientens vægt.
- Hvis patienten vejer **mindre end 30 kg**, er dosis 162 mg (indholdet af 1 fyldt pen), én gang hver tredje uge.
- Hvis patienten vejer **30 kg eller mere**, er dosis 162 mg (indholdet af 1 fyldt pen), én gang hver anden uge.

Den fyldte pen bør ikke anvendes til behandling af børn under 12 år.

Tuyory gives som injektion under huden (subkutant). I starten vil lægen eller sygeplejersken måske give injektionen med Tuyory. Lægen kan dog vurdere, at du selv kan tage injektionen med Tuyory. I dette tilfælde vil du blive oplært i at give dig selv injektionen med Tuyory. For patienter som ikke selv kan give injektionen, f.eks. børn, vil forældre eller omsorgspersoner, få instruktion i, hvordan injektionen skal gives.

Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningen er uklar eller indeholder partikler, ikke er farveløs til gullig, eller én eller flere dele af den fyldte pen ser ud til at være beskadiget.

Efter hætten er fjernet, skal injektionen påbegyndes inden for **3 minutter** (se punkt 5 i indlægssedlen).

Kontakt lægen, hvis du har spørgsmål til, hvordan du giver dig selv eller en ung patient, som du passer, en injektion. **Du finder en detaljeret brugsvejledning i slutningen af denne indlægsseddel.**

Hvis du har brugt for meget Tuyory
Det er ikke sandsynligt, at du får for meget Tuyory, 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
Det er meget vigtigt, at Tuyory bruges præcis som lægen har foreskrevet. Hold øje med hvornår du skal have næste dosis.
- Hvis du får Tuyory én gang om ugen, og inden for en uge opdager, at du har glemt en dosis, skal du springe den dosis over og tage næste dosis til den planlagte tid.
- Hvis du får Tuyory 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 tage 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 er usikker på, hvornår du skal tage næste injektion, skal du, uanset om du får Tuyory hver uge eller hver anden uge, kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Hvis en ung med pJIA glemmer en dosis
Det er meget vigtigt, at Tuyory bruges præcis som lægen har foreskrevet. Hold øje med hvornår du skal have næste dosis.
- Hvis du inden for 7 dage opdager, at du har glemt en dosis, skal den glemte dosis tages så hurtigt som muligt, og den næste dosis tages til den planlagte tid.
- Hvis der er gået mere end 7 dage, før du opdager, at en dosis er blevet glemt, eller du er usikker på, hvornår du skal tage næste injektion, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du holder op med at bruge Tuyory
Beslutningen om at stoppe behandlingen med Tuyory, skal først drøftes 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 3 måneder eller længere efter, du har fået sidste dosis af Tuyory.

Mulige alvorlige bivirkninger
Kontakt **straks** lægen, hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger.
Disse er almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

Allergiske reaktioner under eller efter injektion:
- problemer med at trække vejret, trykken for brystet eller svimmelhed
- udslæt, kløe, nældefeber, hævelse af læberne, tungen eller ansigtet

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 hurtigt som muligt**.

Meget almindelige bivirkninger:
Disse kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer
- luftvejsinfektioner i de øvre luftveje med typiske symptomer, såsom 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)
- forkølelsessår (oral herpes simplex), blister
- hudinfektioner (cellulitis) nogle gange med feber og kulderystelser
- udslæt og kløe, nældefeber
- overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner)
- infektion i øjnene (konjunktivitis)
- hovedpine, svimmelhed, højt blodtryk
- sår i munden, mavesmerter
- væskeophobning (ødem) i underbenene, vægtøgning
- hoste, åndenød
- lavt antal hvide blodlegemer, ses i blodprøver (neutropeni, leukopeni)
- unormale leverprøver (forhøjede aminotransferaser)
- forhøjet bilirubin, ses i 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-tarm-kanalen (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, ses i blodprøver
- leversvigt

Bivirkninger hos børn og unge med sJIA eller pJIA
Generelt svarede bivirkningerne hos børn og unge med sJIA- eller pJIA til de typer af bivirkninger, som ses hos voksne patienter. Dog blev følgende bivirkninger set hyppigere hos børn og unge:

inflammation (betændelseslignende tilstand) i næse og hals, hovedpine, kvalme og nedsat antal hvide blodlegemer.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, 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, der står på etiketten på den fyldte pen og æsken 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 æske for at beskytte mod lys og fugt.

Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningen er uklar eller indeholder partikler, ikke er farveløs til gullig, eller én eller flere dele af den fyldte pen ser ud til at være beskadiget.

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 inden for 3 minutter efter at hætten er fjernet, skal den fyldte injektionssprøjte bortskaffes i en affaldsbeholder til skarpe genstande og en ny fyldt pen skal anvendes.

Hvis den blå indikator ikke flytter sig, efter den fyldte pen presses mod huden, 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 din sundhedsperson for at få hjælp.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tuyory indeholder:
- Aktivt stof: tocilizumab.
  Hver fyldt pen indeholder 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, L-valin, L-methionin, polysorbat 80 (E 433), koncentreret phosphorsyre (til pH-justering), natriumhydroxid (til pH-justering) og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 ”Tuyory indeholder polysorbat”).

Udseende og pakningsstørrelser
Tuyory er en injektionsvæske, opløsning. Opløsningen er farveløs til svagt gullig.

Tuyory leveres som en 0,9 ml fyldt pen indeholdende 162 mg tocilizumab injektionsvæske, opløsning.

Hver pakning indeholder 4 fyldte penne **og** multipakningerne indeholder 12 (3 pakninger med 4) fyldte penne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Andre informationskilder

Du kan finde detaljerede oplysninger om dette produkt samt de senest godkendte undervisningsmaterialer til patienten ved at scanne QR-koden nedenfor eller på den ydre æske med en smartphone. De samme oplysninger findes også på følgende URL:
www.tuyoryinfo.com

QR-kode skal inkluderes

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

Det skal du vide for at kunne bruge Tuyory fyldt pen sikkert

Læs vejledningen grundigt og følg brugsanvisningen, der følger med den fyldte Tuyory-pen, inden du begynder at bruge den, og hver gang du får udleveret lægemidlet. Inden du bruger den fyldte Tuyory-pen første gang, skal du sikre dig, at din sundhedsperson har vist dig, hvordan den bruges korrekt.

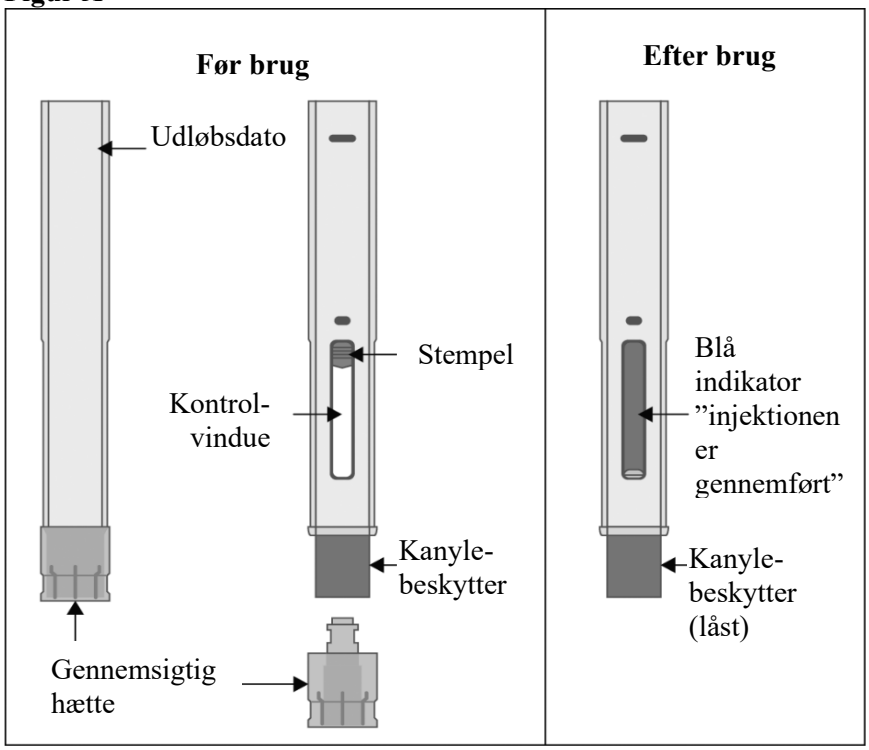
Vigtigt: Opbevar dine ubrugte fyldte penne i den originale æske i køleskabet ved 2 °C – 8 °C. **Må ikke** nedfryses. Når den fyldte pen er taget ud af køleskabet, kan den opbevares i op til 2 uger ved eller under 30 °C.

Opbevar altid den fyldte pen i den ydre æske for at beskytte mod lys og fugt.

- **Tag ikke hætten af den fyldte pen, før du er klar til give injektionen med Tuyory.**
- **Skil aldrig den fyldte pen ad.**
- **Genbrug aldrig pennen.**
- **Giv ikke injektionen gennem tøjet.**
- **Efterlad aldrig en fyldt pen uden opsyn.**
- **Opbevar pennen utilgængeligt for børn.**

Den fyldte pens dele (se figur A)

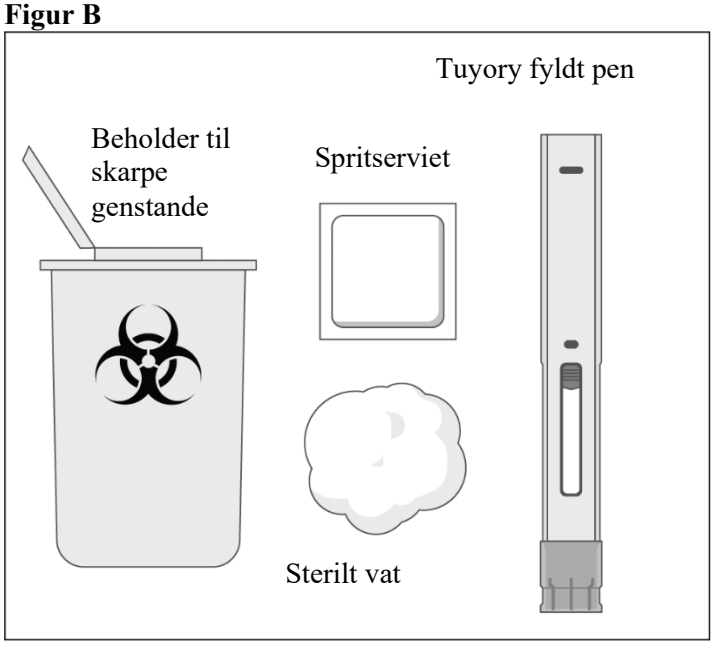
Figur A



For at kunne foretage injektionen med Tuyory fyldt pen, skal du bruge følgende

- 1 Tuyory fyldt pen
- 1 spritserviet
- 1 stykke sterilt vat eller gaze
- 1 affaldsbeholder til skarpe genstande til sikker bortskaffelse af hætten og den brugte pen (**se trin 4 "Smid pennen ud"**)

Figur B

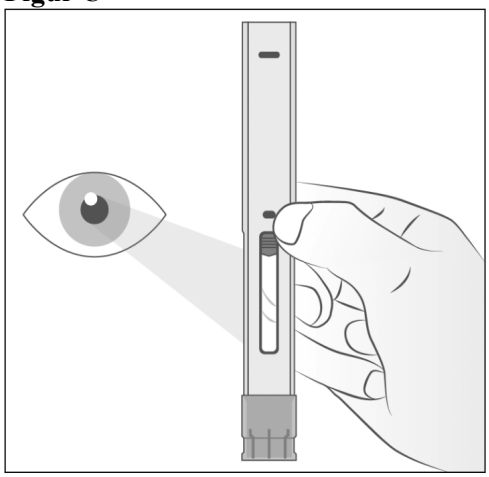


Trin 1. Gør klar til en Tuyory-injektion

Find et godt sted med en ren, plan arbejdsflade. Tag æsken med den fyldte pen ud af køleskabet.

- Hvis det er første gang, du åbner æsken, skal du kontrollere, at den er korrekt forseglet. Brug **ikke** den fyldte pen, hvis det ser ud som om, at æsken har været åbnet tidligere.
- Kontrollér at æsken ikke er beskadiget. Brug **ikke** den fyldte pen, hvis æsken ser beskadiget ud.
- **Kontrollér udløbsdatoen på æsken med den fyldte pen**. Brug **ikke** den fyldte pen, hvis udløbsdatoen er overskredet, af sikkerhedsmæssige årsager.
- Åbn æsken, og tag 1 fyldt Tuyory-pen til engangsbrug ud af æsken.
- Læg eventuelle resterende fyldte penne i æsken tilbage i køleskabet.
- **Kontrollér udløbsdatoen på den fyldte Tuyory-pen (se figur A)**. Brug **ikke** pennen, hvis udløbsdatoen er overskredet, af sikkerhedsmæssige årsager. Hvis udløbsdatoen er overskredet, skal du smide den fyldte pen i affaldsbeholderen til skarpe genstande, og anvende en ny fyldt pen.
- **Kontrollér 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.
- Brug **ikke** den fyldte pen, hvis hætten mangler eller ikke sidder ordentligt fast.
- Læg den fyldte pen på en ren, plan overflade, og lad den ligge i 45 minutter, så den får stuetemperatur. Hvis den fyldte pen ikke opnår stuetemperatur, kan injektionen tage længere tid og være ubehagelig.
- Du **må ikke** varme den fyldte pen hurtigere op, f.eks. i mikroovn eller ved at lægge den i varmt vand.
- Lad **ikke** den fyldte pen ligge i direkte sollys under opvarmningen.
- **Tag ikke hætten af, mens Tuyory-pennen varmer op til stuetemperatur.**
- Hold den fyldte Tuyory-pen med hætten nedad (**se figur C**)

Figur C



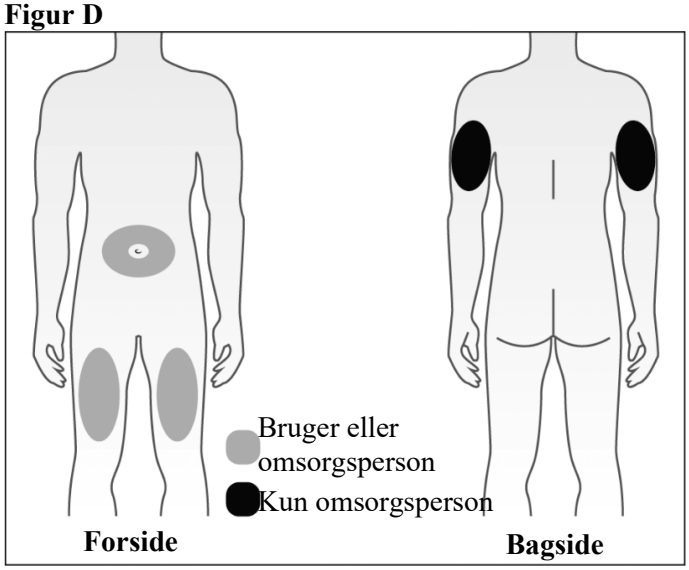
- Kig på pennens kontrolvindue. Kontrollér at væsken i den fyldte Tuyory-pen (**se figur C**) er klar og farveløs til lysegul. Du må **ikke** bruge Tuyory, hvis væsken er uklar, misfarvet eller der er klumper eller partikler i væsken, fordi den ikke er sikker at bruge. Smid den fyldte pen i affaldsbeholderen til skarpe genstande, og anvend en ny fyldt pen.
- Vask dine hænder grundigt med sæbe og vand.

Trin 2. Vælg og klargør det sted, hvor injektionen skal gives

Vælg et injektionssted
- Det anbefales at give injektionen på forsiden af låret eller maven, bortset fra et område på 5 cm omkring navlen (**se figur D**).
- Hvis injektionen gives af en omsorgsperson, kan den yderste del af overarmen også anvendes. Brug ikke overarmen, hvis du selv skal give injektionen (**se figur D**).

Skift injektionssted
- Du skal vælge et nyt sted, hver gang du giver dig selv en injektion – mindst 2,5 cm fra det sted, hvor du sidst gav injektionen.
- Giv ikke injektionen i skønhedspletter, ar, blå mærker eller områder, hvor huden er øm, rød, hård eller hvor huden ikke er intakt.

Figur D



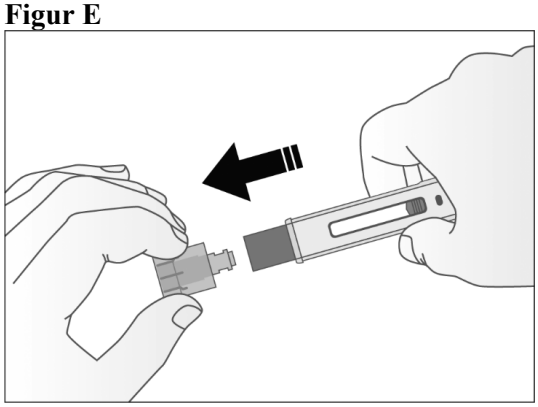
Klargør injektionsstedet

- Rengør injektionsstedet med en spritserviet ved at tørre huden af i en cirkulær bevægelse, og lad huden lufttørre, det mindsker risikoen for infektion. **Rør ikke** det rengjorte injektionssted inden injektionen gives.
- Du **må ikke** vifte eller puste på det rengjorte område.

Trin 3. Giv injektionen med Tuyory

- Hold den fyldte Tuyory-pen fast med én hånd. Træk hætten af med et fast greb med den anden hånd (**se figur E**).
- Drej **ikke** hætten. Træk hætten lige af den fyldte pen.
- Hvis du ikke kan få hætten af, skal du bede en omsorgsperson om hjælp eller kontakte din sundhedsperson.

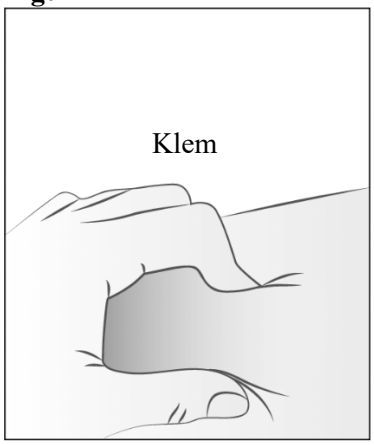
Figur E



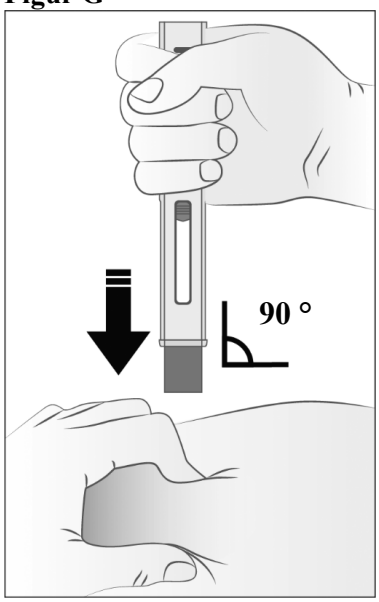
Vigtigt: Rør ikke ved kanylebeskytteren, der sidder på spidsen af den fyldte pen (det er her kanylen kommer ud (se figur A)).

- Smid hætten i affaldsbeholderen til skarpe genstande.
- Når du har fjernet den hætten, er den fyldte pen klar til brug. Hvis den fyldte pen ikke bruges inden for 3 minutter, efter hætten er fjernet, skal den fyldte pen smides i affaldsbeholderen til skarpe genstande, og en ny fyldt pen skal anvendes.
- Sæt aldrig hætten på igen efter den er fjernet.
- Hold fast om den øverste del af den fyldte pen med én hånd, så du kan se kontrolvinduet på den fyldte pen.
- Klem forsigtigt om det område, du har rengjort, med den anden hånd, så du får en fast hudfold du kan give injektionen i (**se figur F**). Det er nødvendigt at hudfolden er fast for at den fyldte pen kan udløse injektionen.

Figur F

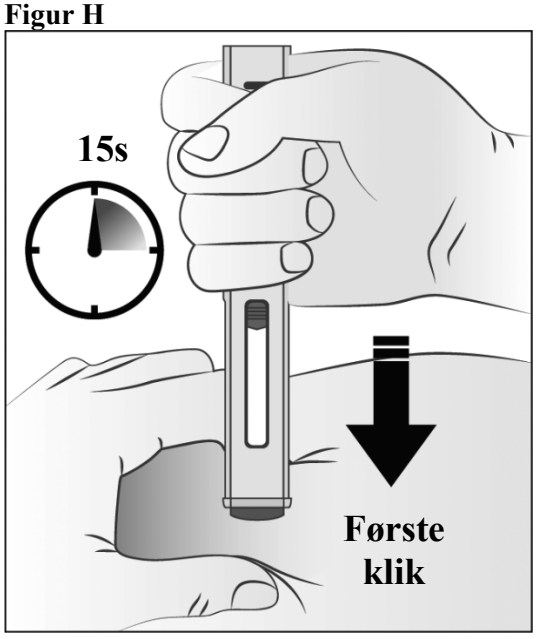


Figur G



- Det er vigtigt at klemme hudfolden sammen for at sikre, at du sprøjter lægemidlet ind under huden (i fedtvæv) og ikke dybere (i muskelvæv). Hvis du kommer til at give injektionen i muskelvæv, kan det være ubehageligt.
- Hold den fyldte pens kanylebeskytter mod hudfolden i en vinkel på 90 ° (**se figur G**)
- Det er vigtigt, at kanylen har den rigtige vinkel for at sikre, at lægemidlet gives under huden (i fedtvæv). Ellers kan injektionen være smertefuld, og lægemidlet virker måske ikke.
- Tryk og hold kanylebeskytteren fast i en vinkel på 90 ° mod den sammenklemte hudfold for at starte injektionen. Det første "klik" signalerer, at injektionen starter (**se figur H**).

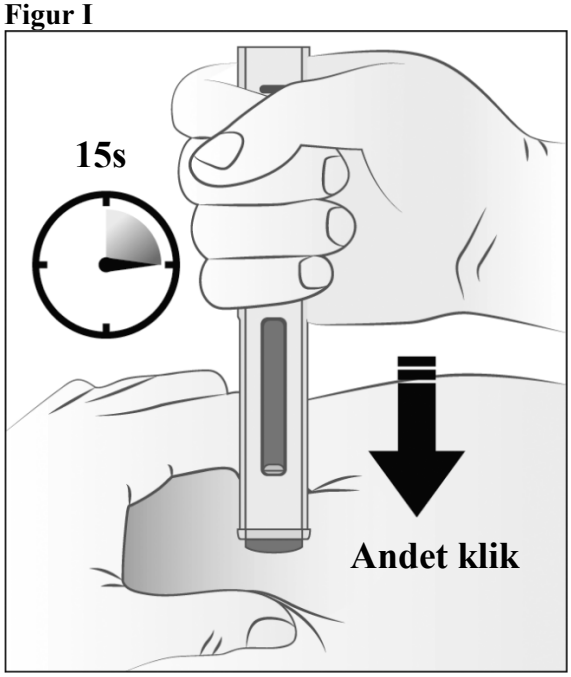
Figur H



- Fortsæt med at klemme hudfolden, mens du holder den fyldte pen på plads.
- Du **må ikke** bevæge, vippe, dreje eller rotere den fyldte pen, mens du giver injektionen.
- Du **må ikke** ændre injektionsvinklen, efter kanylen er indsat ind i huden. Ændring af vinklen kan få kanylen til at bøje eller knække. En bøjet eller knækket kanyle kan sidde fast i eller forsvinde under huden.
- Hold fortsat den fyldte pen fast mod huden, indtil det andet "klik" høres, og den blå indikator stopper med at bevæge sig og udfylder kontrolvinduet helt (**se figur I**).
- Kontrollér at kontrolvinduet er fyldt ud med den blå indikator, før pennen løftes op fra huden.

- Fjern den fyldte pen fra huden i en vinkel på 90 °. Hold den fyldte pen lige, når du fjerner den **(se figur J)**.
- Injektionen kan tage op til **15 sekunder**.

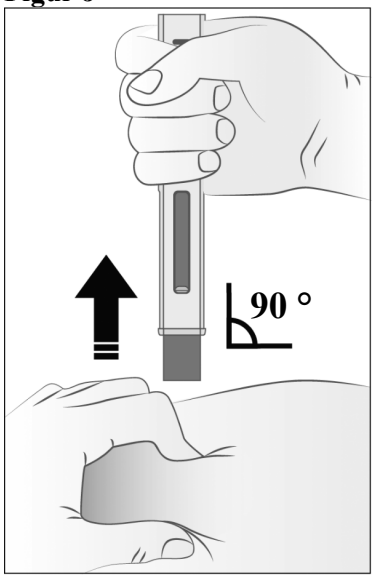
Figur I



Injektionen er nu gennemført. Kanylen vil være skjult af kanylebeskytteren, som beskytter mod utilsigtede kanylestik.

- Hvis kontrolvinduet ikke er fyldt ud med den blå indikator, kan det betyde at:
  - Kanylebeskytteren ikke er låst. Rør ikke ved kanylebeskytteren på den fyldte pen, da du kan stikke dig på kanylen. Hvis kanylen ikke er dækket, skal du forsigtigt smide den fyldte pen i affaldsbeholderen til skarpe genstande for at undgå, at du stikker dig på kanylen.
  - Du har måske ikke fået hele din dosis af Tuyory. Forsøg ikke at genbruge den fyldte pen. Gentag ikke injektionen med en ny fyldt pen. Kontakt din sundhedsperson for at få hjælp.

Figur J



Efter injektionen

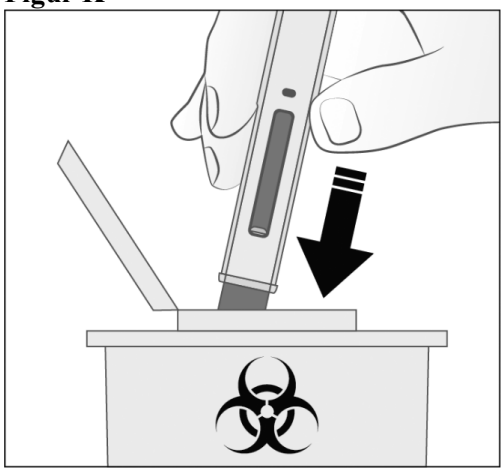
- Det kan bløde lidt på injektionsstedet. Du kan presse et stykke vat eller gaze mod injektionsstedet.

- Du **må ikke** gnide på injektionsstedet.
- Hvis det er nødvendigt, kan du dække injektionsstedet med et lille plaster.

Trin 4. Smid den fyldte pen ud
- Den fyldte Tuyory-pen må ikke genbruges.
- Smid den brugte fyldte pen i din affaldsbeholder til skarpe genstande (se "**Hvordan bortskaffer jeg brugte penne?**")
- Sæt ikke hætten tilbage på den fyldte pen.
- **Hvis en anden person giver dig injektionen, skal vedkommende være forsigtig, når den fyldte pen trækkes ud og smides ud. Det er vigtigt for at undgå stikskader og overførsel af smitte.**

Hvordan bortskaffer jeg brugte penne?
- Smid den brugte Tuyory-pen og hætten i en affaldsbeholder til skarpe genstande straks efter brug (**se figur K**).
- **Smid aldrig den brugte pen og hætten i husholdningsaffaldet eller til genbrug.**

Figur K



- Fulde affaldsbeholdere til skarpe genstande skal bortskaffes i overensstemmelse med din sundhedspersons eller apotekspersonalets anvisninger.
- Opbevar altid affaldsbeholdere til skarpe genstande utilgængeligt for børn.

Opbevar fyldte Tuyory-penne og affaldsbeholdere til skarpe genstande utilgængeligt for børn.

Notér din injektion
- Notér dato, tidspunkt og det præcise sted på kroppen, hvor du har givet dig selv injektionen. Det kan også være nyttigt at notere eventuelle spørgsmål om injektionen eller hvis der er noget, du er i tvivl om, så du kan drøfte det med din sundhedsperson.

Råd til patienter vedrørende overfølsomhedsreaktioner (kaldes i svære tilfælde også anafylaksi)

Hvis du på noget tidspunkt under eller efter en Tuyory-injektion udvikler symptomer, såsom (men ikke begrænset til) udslæt, kløe, kulderystelser, hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg, brystsmerter, hvæsende vejrtrækning, vejrtrænings- eller synkebesvær, eller svimmelhed eller følelse af at skulle besvime, skal du straks søge lægehjælp.

Råd til patienter vedrørende tidlig påvisning og behandling af infektion med henblik på at begrænse risikoen for alvorlige infektioner

Vær opmærksom på de første tegn på infektion, såsom:

- værken/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 kan være ved at udvikle en infektion.

Hvis der er noget, du er usikker på, eller hvis du har spørgsmål vedrørende Tuyory fyldt pen, skal du kontakte din sundhedsperson for at få vejledning.