

**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

Tyenne 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver 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 mod den humane interleukin-6 (IL-6) receptor. Antistoffet fremstilles i kinesiske hamsterovarieceller (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar og farveløs til lysegul opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Tyenne er, i kombination med methotrexat (MTX), indiceret

- til behandling af svær, aktiv og progressiv reumatoid artrit (RA) hos voksne patienter, som ikke tidligere har været i behandling med MTX
- til 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 Tyenne anvendes som monoterapi i tilfælde af intolerans over for MTX, eller hvor fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.

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

Tyenne er indiceret til behandling af coronavirussygdom 2019 (COVID-19) hos voksne, som får systemiske kortikosteroider, og som kræver supplerende ilt eller mekanisk ventilering.

Tyenne er indiceret til behandling af aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter, som er 2 år og ældre, og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med NSAID'er og systemiske kortikosteroider. Tyenne kan gives som monoterapi (i tilfælde af intolerans over for MTX, eller hvis behandling med MTX er uhensigtsmæssig) eller i kombination med MTX.

Tyenne er, i kombination med MTX, indiceret til behandling af polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA) (reumafaktor-positiv eller -negativ og udvidet oligoartrit) hos patienter, som er 2 år og ældre,

og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med MTX. Tyenne kan gives som monoterapi ved intolerans over for MTX, eller hvis fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.

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

## 4.2 Dosering og administration

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

Alle patienter, som behandles med Tyenne, 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 Tyenne til 4 mg/kg eller stop behandlingen med Tyenne, indtil alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normaliseret. Påbegynd behandlingen igen med 4 mg/kg eller 8 mg/kg efter et klinisk skøn.
> 3 til 5 gange øvre normalgrænse (bekræftet ved gentagen testning, se pkt. 4.4)	Stop behandlingen med Tyenne, indtil værdierne er faldet til under 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne ovenfor for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse. Seponer behandlingen med Tyenne ved fortsat stigning til 3 gange øvre normalgrænse.
> 5 gange øvre normalgrænse	Seponer behandlingen med Tyenne.

- Lavt absolut neutrofilocyttal

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

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

- Lavt trombocytal

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

### COVID-19 patienter

Den anbefalede dosering for behandling af COVID-19 er en enkelt 60-minutters intravenøs infusion af 8 mg/kg 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 Tyenne 8 mg/kg. Der skal være mindst 8 timer mellem de to infusioner.

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

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

Laborarietesttype	Laboratorieværdi	Handling
Leverenzym	$> 10 \times$ øvre normalgrænse	Administration af Tyenne anbefales ikke
Absolut neutrofilital	$< 1 \times 10^9 /L$	
Trombocytter	$< 50 \times 10^3 /uL$	

### Cytokinfrigivelsessyndrom (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. Tyenne kan gives alene eller i kombination med kortikosteroider.

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

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

### Særlige populationer

#### *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 bør 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.

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

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

- Lavt absolut neutrofilocyttal

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

- Lavt trombocytaltal

Laboratorieværdi (celler x 10 <sup>3</sup> /µl)	Handling
50-100	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Stop behandlingen med Tyenne. Når trombocytaltallet er >100 x 10 <sup>3</sup> /µl, genoptages behandlingen med Tyenne.
< 50	Seponer behandlingen med Tyenne. Beslutningen om at seponere Tyenne på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

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

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

#### *Patienter med pJIA*

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

Tolizumabs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt for den intravenøse formulering.

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

- Abnorme leverenzymværdier

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

- Lavt absolut neutrofilocytaltal

Laboratorieværdi (celler x 10 <sup>9</sup> /l)	Handling
Absolut neutrofilocytaltal > 1	Fortsæt med samme dosis.
Absolut neutrofilocytaltal 0,5-1	Afbryd behandlingen med Tyenne. Når det absolutte neutrofilocytaltal øges til > 1 x 10 <sup>9</sup> /l, genoptages behandlingen med Tyenne.
Absolut neutrofilocytaltal < 0,5	Seponer Tyenne. Beslutningen om at seponere Tyenne på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte pJIA-patient.

- Lavt trombocytaltal

Laboratorieværdi (celler x 10 <sup>3</sup> /µl)	Handling
50-100	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt Afbryd behandlingen med Tyenne Når trombocytaltallet er > 100 x 10 <sup>3</sup> /µl, genoptages behandlingen med Tyenne
< 50	Seponer Tyenne Beslutningen om at seponere Tyenne 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 bør overvejes nøje hos patienter, der ikke udviser bedring inden for denne tidsramme.

#### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter > 65 år.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nyreinsufficiens. Tocilizumab er ikke undersøgt hos patienter med moderat til svær nyreinsufficiens (se pkt. 5.2). Nyrefunktionen bør overvåges omhyggeligt hos disse patienter.

#### *Nedsat leverfunktion*

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

#### Administration

Efter fortynding skal Tyenne gives som intravenøs infusion over 1 time til patienter med RA, sJIA, pJIA, cytokinfrigivelsessyndrom og COVID-19.

Patienter med RA, sJIA, pJIA, CRS og COVID-19 patienter  $\geq 30$  kg

Tyenne skal fortyndes til et slutvolumen på 100 ml med steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45%) injektionsvæske, opløsning 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

Tyenne skal fortyndes til et slutvolumen på 50 ml med steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45%) injektionsvæske, opløsning ved hjælp af aseptisk teknik.

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

Ved tegn og symptomer på en infusionsrelateret reaktion skal infusionshastigheden nedsættes, eller infusionen stoppes, og der skal straks gives relevant medicin/understøttende behandling, se pkt. 4.4.

### **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.

RA, pJIA og sJIA patienter

#### *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, Bivirkninger). Behandling med tocilizumab må ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner (se pkt. 4.3). Hvis en patient får en alvorlig infektion, skal behandlingen med tocilizumab stoppes, indtil infektionen er under kontrol (se pkt. 4.8). Sundhedspersonalet skal udvise forsigtighed, hvis det overvejes at anvende tocilizumab 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), neutrofilocyter og symptomer på infektion, når en patient skal evalueres for en potentiel infektion. For at sikre hurtig undersøgelse og passende behandling skal patienter (herunder yngre børn med sJIA eller pJIA, som kan have svært ved at kommunikere deres symptomer), og forældre/omsorgspersoner for sJIA- og pJIA-patienter informeres om omgående at kontakte sundhedspersonalet, hvis de får symptomer, som tyder på en infektion.

#### *Tuberkulose*

Som det er anbefalet for andre biologiske behandlinger, skal RA-, sJIA- og pJIA-patienter undersøges for latent tuberkulose, før behandlingen med tocilizumab påbegyndes. Patienter med latent tuberkulose skal sættes i standard-antimykobakteriel behandling, før behandlingen med tocilizumab 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, væggtab, let feber), som tyder på tuberkuloseinfektion, under eller efter behandling med tocilizumab.

#### *Viral reaktivering*

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

#### *Komplikationer ved diverticulitis*

Tilfælde af divertikulære perforationer, som komplikation ved diverticulitis, er blevet indberettet med frekvensen ”ikke almindelige” i forbindelse med tocilizumab-behandling hos RA-patienter (se pkt. 4.8). Tocilizumab 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, bør undersøges omgående med henblik på tidlig identificering af diverticulitis, som kan være ledsaget af gastrointestinal perforation.

#### *Overfølsomhedsreaktioner*

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

#### *Aktiv leversygdom og nedsat leverfunktion*

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

#### *Levertoksicitet*

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

Der er observeret alvorlige tilfælde af behandlingsinducerede 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 Tocilizumab behandlingen. Der er rapporteret tilfælde af leverskader som krævede levertransplantation. Patienterne skal rådes til straks at søge lægehjælp, hvis de oplever tegn og symptomer på leverskader.

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

Hos patienter med reumatoid artrit, 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 med tocilizumab bør stoppes, hvis stigningerne i ALAT eller ASAT bekræftes at være > 3-5 gange øvre normalgrænse ved en ny prøve.

#### *Hæmatologiske virkninger*

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

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

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

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

Hos patienter med sJIA og pJIA bør neutrofilocyt- og trombocytaltallet kontrolleres ved 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 sJIA- og pJIA-patienter samt patienter med reumatoid artrit bør lipidparametrene vurderes 4 til 8 uger efter, at behandlingen med tocilizumab 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 reumatoid artrit. Immunmodulerende lægemidler kan muligvis øge risikoen for malignitet.

### *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 sJIA- og pJIA-patienter, før påbegyndelse af tocilizumab-behandling, bringes ajour med alle immuniseringer i overensstemmelse med gældende retningslinjer for immunisering. Tidsrummet mellem vaccination med levende vacciner og påbegyndelse af tocilizumab-behandling skal være i henhold til de gældende retningslinjer vedrørende vaccination og immunsuppressive lægemidler.

### *Kardiovaskulær risiko*

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

### *Kombination med TNF-antagonister*

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

### *Natrium*

Dette lægemiddel indeholder 0,24 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. ml. Dette svarer til 0,012% af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Tyenne fortyndes dog i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) eller 4,5 mg/ml (0,45%) infusionsvæske, opløsning. Dette bør tages i betragtning til patienter på en kontrolleret natriumdiæt (se afsnit 6.6).

### COVID-19 patienter

- Effekten af tocilizumab er ikke fastslået ved behandling af COVID-19 patienter, som ikke har forhøjet CRP-koncentrationer, se pkt. 5.1.
- Tocilizumab 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 tocilizumab 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 x øvre normalgrænse anbefales behandling med tocilizumab ikke. Hos COVID-19 patienter skal ALAT/ASAT monitoreres i henhold til aktuel standard klinisk praksis.

### *Hæmatologiske abnormaliteter*

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

## Pædiatrisk population

### *sJIA-patienter*

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

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

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

Populationsfarmakokinetisk analyse har ikke påvist effekt af MTX, non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs) eller kortikosteroider på tocilizumabs clearance.

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

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

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

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder

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

### Graviditet

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

Tocilizumab bør kun på tvingende indikation anvendes til gravide.

### Amning

Det vides ikke, om tocilizumab udskilles i human mælk. Udskillelsen af tocilizumab i mælk er ikke undersøgt i dyreforsøg. Beslutningen om, hvorvidt amningen skal fortsætte eller stoppe, eller om behandlingen med tocilizumab skal fortsætte eller stoppe, skal tages efter afvejning af barnets fordele ved amningen overfor kvindens fordele ved behandlingen med tocilizumab.

## Fertilitet

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

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger (som forekom hos  $\geq 5\%$  af patienterne, der fik tocilizumab-monoterapi eller kombinationsbehandling med DMARDs for reumatoid artrit, sJIA, pJIA og CRS) var øvre luftvejsinfektioner, nasopharyngitis, hovedpine, hypertension og forhøjet ALAT.

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

De hyppigst indberettede bivirkninger (som forekom hos  $\geq 5\%$  af patienterne, der fik tocilizumab for COVID-19) var forhøjet levertransaminaser, forstoppelse og urinvejsinfektion.

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

#### Patienter med RA

Sikkerhedsprofilen af tocilizumab er blevet undersøgt i 4 placebokontrollerede studier (studierne II, III, IV og V), 1 mTX-kontrolleret studie (studie I) og i efterfølgende forlængelsesstudier (se pkt. 5.1).

Den dobbeltblindede, kontrollerede periode var 6 måneder i fire studier (studierne I, III, IV og V) og op til 2 år i et studie (studie II). I de dobbeltblindede, kontrollerede studier fik 774 patienter tocilizumab 4 mg/kg i kombination med MTX, 1 870 patienter fik tocilizumab 8 mg/kg i kombination med MTX eller andre DMARDs, og 288 patienter fik tocilizumab 8 mg/kg som monoterapi.

Populationen, som blev eksponeret i lang tid, omfatter alle patienter, der fik mindst én dosis tocilizumab enten i den dobbeltblindede kontrolperiode eller i den åbne forlængelsesfase i studierne. Ud af 4 009 patienter i denne population fik 3 577 behandling i mindst 6 måneder, 3 296 i mindst et år, 2 806 fik behandling i mindst 2 år og 1 222 i 3 år.

Tabel 1: Liste over bivirkninger, som forekom hos patienter med reumatoid artrit, 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 Systemorganklasse	Hyppighed kategoriseret efter foretrukken terminologi			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme	Øvre luftvejsinfektioner	Cellulitis, pneumoni, oral herpes simplex, herpes zoster	Diverticulitis	
Blod og lymfesystem		Leukopeni, neutropeni, hypofibrinogenæmi		
Sygdomme i immunsystemet				Anafylaksi (dødelig) <sup>1,2,3</sup>
Det endokrine system			Hypothyroidisme	
Metabolisme og ernæring	Hyperkolesterolæmi*		Hypertriglyceridæmi	
Nervesystemet		Hovedpine, svimmelhed		
Øjne		Konjunktivitis		
Vaskulære sygdomme		Hypertension		
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste, dyspnø		
Mave-tarmkanalen		Mavesmerter, sår i munden, gastritis	Stomatitis, mavesår	
Lever og galdeveje				Behandlingsinduceret leverskade, hepatitis, gulsot. Meget sjælden: leversvigt
Hud og subkutane væv		Udslæt, pruritus, urticaria		Stevens-Johnson-Syndrom <sup>3</sup>
Nyrer og urinveje			Nyresten	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Perifert ødem, overfølsomhedsreaktioner		
Undersøgelser		Forhøjede leveraminotransferaser, vægtøgning, øget total-bilirubin*		

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

<sup>1</sup> Se pkt. 4.3

<sup>2</sup> Se pkt. 4.4

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

### *Infektioner*

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

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

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

### *Interstitiel lungesygdom*

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

### *Gastrointestinal perforation*

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

### *Infusionsrelaterede reaktioner*

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

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

### *Hæmatologiske abnormaliteter:*

#### *Neutrofilocytter*

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

fald til under  $0,5 \times 10^9/l$  hos 0,3 % af de patienter, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs. Infektioner med neutropeni er rapporteret.

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

#### *Trombocytter*

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

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

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 forsøg.

#### *Lipidparametre*

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

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

#### *Malignitet*

De kliniske data er ikke tilstrækkelige til at vurdere den mulige incidens af malignitet efter eksponering af tocilizumab. Der pågår evalueringer af langtidssikkerheden.

#### *Hudreaktioner*

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



### Patienter med COVID-19

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

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

Tabel 2: Liste over bivirkninger<sup>1</sup> identificeret i den poolede sikkerhedsvurderbare population fra kliniske studier med tocilizumab til COVID-19-patienter<sup>2</sup>

MedDRA Systemorganklasse	Meget almindelig	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

<sup>1</sup> Patienter tælles én gang for hver kategori uanset antallet af reaktioner

<sup>2</sup> Omfatter bedømte reaktioner rapporteret i studie WA42511, WA42380 og ML42428

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Infektioner

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

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

#### Laboratorieabnormaliteter

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).

### sJIA og pJIA patienter

Tocilizumabs sikkerhedsprofil i den pædiatriske population med pJIA- og sJIA er beskrevet i nedenstående sektioner. Generelt svarede bivirkningerne hos pJIA- og sJIA-patienter til de typer af bivirkninger, som er set hos patienter med reumatoid artrit (se pkt. 4.8).

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

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

MedDRA Systemorganklasse	Foretrukken terminologi	Hyppighed		
		Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme				
	Øvre luftvejsinfektioner	pJIA, sJIA		
	Nasopharyngitis	pJIA, sJIA		
Nervesystemet				
	Hovedpine	pJIA	sJIA	
Mave-tarmkanalen				
	Kvalme		pJIA	
	Diarré		pJIA, sJIA	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
	Infusionsreaktioner		pJIA <sup>1</sup> , sJIA <sup>2</sup>	
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.

#### 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. Frekvensen af bivirkninger for pJIA-patienter kan ses i tabel 3. De bivirkninger, som ses hos pJIA-patienterne, svarede til dem, der er set hos reumatoid artrit- og sJIA-patienter, se pkt. 4.8. Følgende bivirkninger var hyppigere hos pJIA-populationen sammenlignet med voksne med reumatoid artrit: nasopharyngitis, hovedpine, kvalme og nedsat antal neutrofilocytter. Forhøjet kolesterol var mindre hyppig rapporteret hos pJIA-populationen end hos voksne med reumatoid artrit.

#### Infektioner

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

#### Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner hos pJIA-patienter defineres som alle bivirkninger, der indtræffer under eller inden for 24 timer efter en infusion. Blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter oplevede 11 patienter (5,9 %) infusionsrelaterede reaktioner under infusionen, og 38 patienter (20,2 %) oplevede en hændelse inden for 24 timer efter en infusion. De hyppigste bivirkninger under en infusion var hovedpine, kvalme og hypotension, og inden for 24 timer efter en infusion svimmelhed og hypotension. Generelt svarede de bivirkninger, der blev set under eller inden for 24 timer efter en infusion, til dem, der blev set hos reumatoid artrit-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 neutrofilocytter til under  $1 \times 10^9/l$  hos 3,7 % af patienterne.

#### *Trombocytter*

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

#### *Forhøjede leveraminotransferaser*

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter forekom der en stigning i ALAT eller ASAT til  $\geq 3$  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  $\geq 130$  mg/dl og totalcholesterol til værdier på  $\geq 200$  mg/dl på et hvilket som helst tidspunkt under studiebehandlingen.

#### *sJIA-patienter*

Sikkerhedsprofilen af intravenøs tocilizumab ved sJIA er blevet undersøgt hos 112 patienter i alderen 2 til 17 år. I den dobbeltblindede kontrollerede 12 ugers fase fik 75 patienter tocilizumab (8 mg/kg eller 12 mg/kg afhængigt af legemsvægt). Efter 12 uger eller på tidspunktet for skift 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 reumatoid arthritis (se pkt. 4.8). Frekvensen af bivirkninger hos sJIA-patienter kan ses i tabel 3. Sammenlignet med voksne med reumatoid arthritis var følgende bivirkninger hyppigere hos sJIA-populationen: nasopharyngitis, fald i neutrofilocytter, forhøjede levertransaminaser og diarré. Forhøjet kolesterol var mindre hyppig hos sJIA-populationen end hos voksne med reumatoid arthritis.

#### *Infektioner*

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

I den kontrollerede 12 ugers fase var hyppigheden af alvorlige infektioner i intravenøs tocilizumab-gruppen 11,5 per 100 patientår. Efter 1 år i den åbne forlængelsesfase forblev hyppigheden af alvorlige infektioner stabil på 11,3 per 100 patientår. De rapporterede alvorlige infektioner svarede til dem, som ses hos patienter med reumatoid arthritis, 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 studiemedicinen blev afbrudt.

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

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

#### *Neutrofilocytter*

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

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

#### *Trombocytter*

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

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

#### *Forhøjede leveraminotransferaser*

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i den kontrollerede 12 ugers fase forekom der stigning i ALAT eller ASAT til  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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  $\geq 130$  mg/dl og total kolesterol til værdier på  $\geq 200$  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  $\geq 130$  mg/dl og total kolesterol til værdier på  $\geq 200$  mg/dl på et hvilket som helst tidspunkt under studiebehandlingen.

#### Patienter med cytokinfrigivelsessyndrom

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

#### Immunogenicitet

Anti-tocilizumab antistoffer kan udvikles under tocilizumab behandling. Korrelation mellem antistofudvikling og klinisk respons eller bivirkninger kan observeres.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## 4.9 Overdosering

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

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

### **Pædiatrisk population**

Der er ikke observeret nogen tilfælde af overdosering hos den pædiatriske population.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Tyenne er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://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 immunoglobulinsekretion, induktion af hepatisk akutfaseproteinsyntese og stimulation af hæmopoiese. IL-6 har været involveret i patogenesen af sygdomme, såsom inflammatoriske sygdomme, osteoporose og neoplasier.

### Farmakodynamisk virkning

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

Hos raske forsøgspersoner, som fik tocilizumab i doser fra 2 til 28 mg/kg, faldt det absolutte neutrofilocytaltal til det laveste niveau 3-5 dage efter administrationen. Neutrofilocytallet steg derefter til *baselineværdier* på en dosisafhængig måde. Reumatoid artrit patienter udviste et lignende mønster for det absolutte neutrofilocytaltal 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 reumatoid artrit

### Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

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

Studie II, som var et 2-års studie med planlagte analyser i uge 24, uge 52 og uge 104, undersøgte 1 196 patienter, som havde et utilstrækkeligt klinisk respons på MTX. Der blev givet doser på 4 eller 8 mg tocilizumab/kg eller placebo som blindet behandling hver 4. uge i 52 uger i kombination med stabil dosis MTX (10-25 mg ugentligt). Efter uge 52 kunne alle patienterne få åben behandling med tocilizumab 8 mg/kg, 86 % af de patienter, som fuldførte studiet, og som oprindeligt var randomiseret til placebo + MTX, fik åben behandling med tocilizumab 8 mg/kg i år 2. Det primære endepunkt ved uge 24 var andelen af patienter, som opnåede et ACR 20-respons. Ved uge 52 og uge 104 var de co-primære endepunkter forebyggelse af ledskaeder og forbedring af den fysiske funktionsevne.

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

Studie IV undersøgte 1 220 patienter, som havde responderet klinisk utilstrækkeligt på deres hidtidige reumatologiske behandling, herunder en eller flere DMARDs. Der blev givet doser på 8 mg/kg tocilizumab eller placebo hver 4. uge i kombination med stabil dosis DMARDs.

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

### *Klinisk respons*

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

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

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

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

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

Uge	Studie I AMBITION		Studie II LITHE		Studie III OPTION		Studie IV TOWARD		Studie V RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg	MT X	TCZ 8 mg/kg + MTX	Place -bo + MTX	TCZ 8 mg/k g + MTX	Place- bo + MT X	TCZ 8 mg/kg + DMAR D	Placebo + DMAR D	TCZ 8 mg/k g + MT X	Placeb o + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
<b>ACR 20</b>										
24	70 %***	52 %	56 % ***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 % ***	25 %						
<b>ACR 50</b>										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
<b>ACR 70</b>										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Methotrexat

DMARD - Sygdomsmodificerende antireumatisk middel

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

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

#### Betydningsfuldt klinisk respons

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

#### Radiografisk respons

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

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

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

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

MTX - Methotrexat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Ledspalteforsnævring

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

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

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

#### Effekten på sundhed og livskvalitet

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

#### Hæmoglobinkoncentrationer

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

#### Tocilizumab versus adalimumab i monoterapi

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

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



Tabel 6: Effekteresultater for studie VI (WA19924)

	Adalimumab + placebo (intravenøs) N = 162	Tocilizumab + placebo (subkutan) N = 163	p-værdi <sup>(a)</sup>
<b>Primært endepunkt – gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 24</b>			
DAS28 (justeret gennemsnit)	-1,8	-3,3	
Forskel i justeret gennemsnit (95% konfidensinterval)	-1,5 (-1,8; -1,1)		<0,0001
<b>Sekundære endepunkter - procent respondenter ved uge 24 <sup>(b)</sup></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

<sup>a</sup>p-værdien er justeret for lokalisering og varighed af reumatoid artrit for alle endepunkter og desuden for baseline-værdier for alle kontinuerlige endepunkter.

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

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

#### **MTX-naive patienter med tidlig reumatoid artrit**

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

og Index) også analyseret som præspecificerede eksploratoriske endepunkter, og der blev observeret højere responser i tocilizumab-grupperne. Resultaterne fra studie VII vises i tabel 7.

Tabel 7: Effektræsultater for studie VII (WAI9926) hos MTX-naive patienter med tidlig reumatoid artrit

		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
	<b>Primært endepunkt</b>				
DAS28-remission					
	Uge 24 (%)	n 130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
	<b>Sekundære hovedendepunkter</b>				
DAS28-remission					
	Uge 52 n (%)	ACR 142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
	Uge 24 n (%)	ACR20, 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 n (%)	ACR20, 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
	<b>Radiografiske endepunkter (gennemsnitsændring fra baseline)</b>				
	Uge 52 mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
		Erosions-score 0,05**	0,15	0,25	0,63
		JSN 0,03	0,11	0,17	0,51
	Ingen radiografisk progression n (%) (ændring fra baseline i mTSS ≤0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
	<b>Eksploratoriske endepunkter</b>				
	Uge 24: ACR/EULAR Boolean remission, n (%)	47 (18,4) ‡	38 (14,2)	43 (16,7) ‡	25 (10,0)
	ACR/EULAR Index remission, n (%)	73 (28,5) ‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
	Uge 52: ACR/EULAR Boolean remission, n (%)	59 (25,7) ‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	ACR/EULAR Index remission, n (%)	83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modificeret total Sharp-score

JSN - ledspalteforsnævring

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

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

## COVID-19

### Klinisk effekt

#### **RECOVERY (Randomiseret vurdering af COVID-19 behandling) samarbejdsgruppeforsøg med indlagte voksne diagnosticeret med COVID-19**

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

Effektanalyser blev udført i intent-to-treat (ITT)-populationen omfattende 4116 patienter, som blev randomiseret med 2022 patienter i gruppen, der fik tocilizumab + sædvanlig behandling, og 2094 patienter i gruppen med sædvanlig behandling alene. Demografien og sygdomskaraktistika ved *baseline* for ITT-populationen var godt fordelt mellem behandlingsgrupperne. Gennemsnitsalderen for deltagere var 63,6 år (standardafvigelse 13,6 år). Størstedelen af patienterne var mænd (67 %) og 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% CI: 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 forud specificerede undergruppe af patienter, som fik systemiske kortikosteroider ved *baseline*, var 0,79 (95% KI: 0,70 til 0,89), og for den forud specificerede undergruppe af patienter, som ikke fik systemiske kortikosteroider ved *baseline*, var den 1,16 (95% KI: 0,91 til 1,48).

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

Blandt patienter, som ikke havde behov for invasiv mekanisk ventilering ved *baseline*, var andelen af patienter, som havde behov for mekanisk ventilering eller døde op til dag 28, 35 % (619/1754) i gruppen med tocilizumab + sædvanlig behandling og 42 % (754/1800) i gruppen med sædvanlig behandling alene (risikoforhold [95% KI] = 0,84, [0,77 til 0,92] p<0,0001).

## Pædiatrisk population

### *sJIA-patienter*

#### Klinisk virkning

Tocilizumabs virkning ved behandling af aktiv sJIA blev undersøgt i et 12 ugers randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe, to-armet studie. Patienter, som var inkluderet i studiet, havde en samlet sygdomsvarighed på mindst 6 måneder og aktiv sygdom, men oplevede ikke akut flare, som krævede kortikosteroid-doser på mere end 0,5 mg/kg prednison-ækvivalent. Effekt ved behandling af makrofag-aktiveringssyndrom 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  $\geq$  30 kg eller 12 mg/kg for patienter  $<$  30 kg, og 37 patienter fik placebo-infusioner hver 2. uge. Kortikosteroid-nedtrapning var tilladt fra uge 6 for patienter, som opnåede et JIA ACR70-respons. Efter 12 uger eller fra det tidspunkt, hvor patienten måtte udgå på grund af sygdomsforværring, blev patienterne behandlet i den igangværende åbne forlængelsesfase med dosering efter vægt.

#### *Klinisk respons*

Det primære endepunkt var andelen af patienter med mindst 30 % forbedring af JIA ACR-respons (JIA ACR30-respons) ved uge 12 og fravær af feber (ingen temperaturmåling  $\geq$  37,5 °C i de forudgående 7 dage). 85 % (64/75) af patienterne behandlet med tocilizumab og 24,3 % (9/37) af patienterne behandlet med placebo nåede dette endepunkt. Forskellen mellem disse andele var stærkt signifikant ( $p < 0,0001$ ).

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

Tabel 8: JIA ACR-responstrater ved uge 12 (% patienter)

Responstrate	Tocilizumab N = 75	Placebo N = 37
JIA ACR30	90,7 % <sup>1</sup>	24,3 %
JIA ACR50	85,3 % <sup>1</sup>	10,8 %
JIA ACR70	70,7 % <sup>1</sup>	8,1 %
JIA ACR90	37,3 % <sup>1</sup>	5,4 %

<sup>1</sup> $p < 0,0001$ , tocilizumab vs. placebo

#### *Systemiske effekter*

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

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

#### *Kortikosteroid-nedtrapning*

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

#### *Effekten på sundhed og livskvalitet*

Ved uge 12 var andelen af patienter, som viste en minimal klinisk vigtig forbedring i Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index (defineret som et individuelt total fald i total-score

på  $\geq 0,13$ ), signifikant højere hos tocilizumabbehandlede patienter og end hos placebobehandlede patienter; 77 % versus 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* ( $p < 0,0001$ ).

#### pJIA-patienter

##### Klinisk virkning

Tocilizumabs virkning blev vurderet i et tre-delt studie, WA19977, inklusive en åben forlængelse med børn med aktiv pJIA. Del I bestod af en 16-ugers opstartsperiode med aktiv tocilizumab-behandling ( $n=188$ ), efterfulgt af del II, en 24-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret periode, hvor patienterne kunne udtræde ( $n=163$ ), efterfulgt af del III, 64 ugers åben behandling. I del I fik inkluderbare patienter, som vejede  $\geq 30$  kg, 8 mg/kg tocilizumab intravenøst hver fjerde 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 blinde periode (del II). I del II blev patienterne randomiseret til tocilizumab (samme dosis som i del I) eller placebo i forholdet 1:1, stratificeret efter samtidig brug af MTX og kortikosteroid. Alle patienter fortsatte i del II indtil uge 40, eller indtil patienten opfyldte JIA-ACR30-kriterierne for flare (i forhold til uge 16) og kunne få tocilizumab som *escape*-behandling (samme dosis som i del I).

##### Klinisk respons

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

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

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

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

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

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

Antallet af aktive led var signifikant reduceret i forhold til *baseline* hos patienter behandlet med tocilizumab sammenlignet med placebo (justerede gennemsnitlige ændringer på -14,3 versus -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 versus -35,2 mm;  $p=0,0031$ ).

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

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

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

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

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

#### Cytokinfrigivelsessyndrom

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

39 patienter (76,5 %; 95 % konfidensinterval: 62,5 % - 87,2 %) opnåede et respons. I en uafhængig kohorte på 15 patienter (i et spænd på 9-75 år) med axicabtagen ciloleucel-induceret cytokinfrigivelsessyndrom, responderede 53 %.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med tocilizumab i alle undergrupper af den pædiatriske population i behandling af cytokinfrigivelsessyndrom 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

### Intravenøs anvendelse

#### Patienter med reumatoid artrit

Tocilizumabs farmakokinetik blev bestemt ved en populationsfarmakokinetisk analyse af en database, som omfattede 3 552 patienter med reumatoid artrit, som fik 4 eller 8 mg/kg tocilizumab som i.v.-infusion over 1 time hver 4. uge i 24 uger eller 162 mg tocilizumab subkutant enten ugentligt eller hver anden uge i 24 uger.

Følgende parametre (ventede middelværdi  $\pm$  SD) blev beregnet for en dosis på 8 mg/kg tocilizumab hver 4. uge: Arealet under kurven ved *steady-state* (AUC) =  $38\ 000 \pm 13\ 000$  timer $\cdot$  $\mu$ g/ml, *trough*-koncentration ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$   $\mu$ g/ml og maksimumkoncentration ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$   $\mu$ g/ml. Akkumulationsratioer for AUC og  $C_{\max}$  var små, hhv. 1,32 og 1,09. Akkumulationsratioen var højere for  $C_{\min}$  (2,49), hvilket var forventet på grund af bidraget fra den non-lineære clearance ved lavere koncentrationer. *Steady-state* for  $C_{\max}$  blev nået efter første indgift, mens *steady-state* for AUC og  $C_{\min}$  blev nået efter hhv. 8 og 20 uger. AUC,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  for tocilizumab steg med øget legemsvægt. Ved legemsvægt  $\geq 100$  kg var den forventede gennemsnitlige ( $\pm$  SD) *steady-state*-AUC,  $-C_{\min}$  og  $-C_{\max}$  for tocilizumab hhv.  $50\ 000 \pm 16\ 800$   $\mu$ g $\cdot$ timer/ml,  $24,4 \pm 17,5$   $\mu$ g/ml og  $226 \pm 50,3$   $\mu$ g/ml, hvilket er højere end de gennemsnitlige eksponeringsværdier for patientpopulationen (dvs. alle legemsvægte) rapporteret ovenfor. Dosis-responskurven for tocilizumab flader ud ved højere eksponering, hvilket resulterer i mindre effektgevinst for hver trinvis forøgelse af tocilizumab-koncentrationen, således at klinisk relevante stigninger i effekt ikke blev vist hos patienter, som blev behandlet med  $> 800$  mg tocilizumab. Tocilizumab-doser over 800 mg per infusion anbefales derfor ikke (se pkt. 4.2).

#### COVID-19 patienter

Farmakokinetikken for tocilizumab blev beskrevet ved hjælp af en populationsfarmakokinetisk analyse af en database bestående af 380 voksne COVID-19 patienter i studie WA42380 (COVACTA) og forsøg CA42481 (MARIPOSA), som blev behandlet med en enkelt infusion med 8 mg/kg tocilizumab eller to infusioner med mindst 8 timers mellemrum. De følgende parametre (forventet middelværdi $\pm$ SD) blev beregnet for en dosis på 8 mg/kg tocilizumab: areal under kurven over 28 dage (AUC<sub>0-28</sub>) =  $18\ 312 (5\ 184)$  time $\cdot$  $\mu$ g/ml, koncentration på dag 28 ( $C_{\text{dag}28}$ ) =  $0,934 (1,93)$   $\mu$ g/ml og maksimal koncentration ( $C_{\max}$ ) =  $154 (34,9)$   $\mu$ g/ml. AUC<sub>0-28</sub>,  $C_{\text{dag}28}$  og  $C_{\max}$  efter to doser på 8 mg/kg tocilizumab med 8 timers mellemrum blev også beregnet (forventet middelværdi $\pm$ SD):  $42\ 240 (11\ 520)$  time $\cdot$  $\mu$ g/ml og henholdsvis  $8,94 (8,5)$   $\mu$ g/ml og  $296 (64,7)$   $\mu$ g/ml.

#### Fordeling

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

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

#### Elimination

Efter intravenøs indgift undergår tocilizumab en dobbelt elimination fra cirkulationen, en der følger en lineær clearance og en der følger en koncentrationsafhængig non-lineære clearance. Hos patienter med reumatoid artrit var lineær clearance 9,5 ml/t. Hos voksne COVID-19 patienter var den lineære clearance 17,6 ml/t hos patienter med ordinalskalakategori 3 (OS 3, patienter med behov for supplerende ilt) ved *baseline*, 22,5 ml/t hos patienter med OS 4 (patienter med behov for ilt med højt flow eller non-invasiv ventilering) ved *baseline*, 29 ml/t hos patienter med OS 5 (patienter med behov for mekanisk ventilering) ved *baseline* og 35,4 ml/t hos patienter med OS 6 (patienter med behov for ECMO-behandling (ekstrakorporeal membranoxxygenering) eller mekanisk ventilering og yderligere organstøtte) ved *baseline*.

Den koncentrationsafhængige non-lineære clearance spiller en væsentlig rolle ved lave koncentrationer af tocilizumab. Når den non-lineære clearance pathway først er mættet, ved højere koncentrationer af tocilizumab, bestemmes clearance hovedsageligt af den lineære clearance.

Hos patienter med reumatoid artrit 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 iv tocilizumab 8 mg/kg.

#### Linearitet

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

#### Specielle populationer

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

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

*Alder, køn og etnicitet:* Populationsfarmakokinetiske analyser af patienter med reumatoid artrit og COVID-19 viste, at alder, køn og race ikke påvirkede tocilizumabs farmakokinetik.

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

#### *sJIA-patienter:*

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

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

<b>Tocilizumab farmakokinetisk parameter</b>	<b>8 mg/kg hver 2. uge <math>\geq 30</math> kg</b>	<b>12 mg/kg hver 2. uge, under 30 kg</b>
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
$C_{\text{trough}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
$C_{\text{gennemsnit}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
Akkumulering $C_{\max}$	1,42	1,37
Akkumulering $C_{\text{trough}}$	3,20	3,41
Akkumulering $C_{\text{gennemsnit}}$ eller $\text{AUC}_{\tau}^*$	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  $\geq 30$  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  $\geq$  30 kg eller 12 mg/kg for legemsvægt < 30 kg).

#### pJIA-patienter:

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

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

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

\* $\tau$  = 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  $\geq$  30 kg).

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

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

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

De foreliggende non-kliniske data tyder ikke på en virkning på fertiliteten under behandling med tocilizumab. I et kronisk toksicitetsstudie hos cynomolgusaber blev der ikke set virkninger på endokrint aktive organer og organer i det reproduktive system, og reproduktionsevnen var ikke

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

L-arginin  
L-histidin  
L-mælkesyre  
Natriumchlorid  
Polysorbat 80  
Saltsyre (E507) og/eller natriumhydroxid (E524) 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:* 3 år.

Hætteglasset kan opbevares ved temperaturer op til maks. 25 °C i en enkelt periode på op til 4 uger. Hætteglasset skal være beskyttet mod lys og kasseres, hvis det ikke er blevet brugt i løbet de 4 uger.

*Fortyndet lægemiddel:* Kemisk og fysisk i-brug stabilitet er påvist i 24 timer ved op til 30 °C i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller 4,5 mg/ml (0,45%) injektionsvæske, opløsning.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør 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 og i op til 8 timer ved 30 °C, medmindre fortyndingen fandt sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

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

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

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Tyenne leveres i et hætteglas (type I glas) med en prop (brombutylgummi) indeholdende 4 ml, 10 ml eller 20 ml koncentrat. Hver pakning indeholder 1 hætteglas og multipakninger indeholder 4 (4 pakninger á 1) hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

### Instrukser for fortynding før indgivelse

Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse. Kun opløsninger, som er klare og farveløse til lysegule og praktisk talt fri for synlige partikler, må fortyndes.

### Patienter med reumatoid arthritis, cytokinfrigivelsessyndrom ( $\geq 30$ kg) og COVID-19

Den mængde, som svarer til den mængde Tyenne-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 %) eller 4,5 mg/ml (0,45%) injektionsvæske. Den nødvendige mængde Tyenne-koncentrat (0,4 ml/kg) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 100 ml. Det totale volumen skal være 100 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse.

### Anvendelse i den pædiatriske population

#### sJIA- og pJIA-patienter og patienter med cytokinfrigivelsessyndrom $>30$ kg

Et volumen, som svarer til det volumen Tyenne-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 %) eller 4,5 mg/ml (0,45%) injektionsvæske. Det nødvendige volumen Tyenne-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 patienter med cytokinfrigivelsessyndrom $< 30$ kg

Et volumen, som svarer til det volumen Tyenne-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 %) eller 4,5 mg/ml (0,45%) injektionsvæske. Det nødvendige volumen Tyenne-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 Tyenne-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%) eller 4,5 mg/ml (0,45%) injektionsvæske, opløsning. Det nødvendige volumen af Tyenne-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.

Tyenne er kun til engangsbrug.

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

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener-Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe  
Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1754/001  
EU/1/23/1754/002  
EU/1/23/1754/003  
EU/1/23/1754/004  
EU/1/23/1754/005  
EU/1/23/1754/006

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: {DD måned ÅÅÅÅ}>

Dato for seneste fornyelse: {DD måned ÅÅÅÅ}>

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://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

Tyenne 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 rettet mod opløselige og membranbundne interleukin 6-receptorer.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte (injektion).

Klar og farveløs til lysegul opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Tyenne er, i kombination med methotrexat (MTX), indiceret

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

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

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

Tyenne er indiceret til behandling af aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter, som er 1 år og ældre, og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med NSAID'er og systemiske kortikosteroider. Tyenne kan gives som monoterapi (i tilfælde af intolerans over for MTX, eller hvis behandling med MTX er uhensigtsmæssig) eller i kombination med MTX.

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

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

Tyenne er indiceret til behandling af kæmpecelle arteritis (*Giant Cell Arteritis*, GCA) hos voksne patienter.

## 4.2 Dosering og administration

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

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

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

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

### Dosering

#### Reumatoid artrit

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 formulering med fast dosis. Doseringsintervallet med dosering én gang ugentligt bør følges.

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

#### GCA

Den anbefalede dosis er 162 mg subkutant, én gang ugentligt i kombination med et nedtrappingsforløb af glukokortikoider. Tyenne kan anvendes alene efter seponering af glukokortikoider.

Tyenne 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.

## Reumatoid artrit og GCA

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

- Abnorme leverenzymværdier

Laboratorieværdi	Handling
> 1 til 3 gange øvre normalgrænse	Modificer dosis af samtidig DMARDs (reumatoid artrit) eller <i>immunmodulerende midler (GCA)</i> , hvis det er hensigtsmæssigt.  Ved vedvarende stigning i dette interval nedsæt doseringshyppighed af Tyenne til hver anden uge eller stop behandlingen med Tyenne 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 med Tyenne, indtil værdierne er faldet < 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne ovenfor for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse.  Seponer behandlingen med Tyenne ved fortsat stigning til > 3 gange øvre normalgrænse (bekræftet ved gentagen testning, se pkt. 4.4).
> 5 gange øvre normalgrænse	Seponer behandlingen med Tyenne.

- Lavt absolut neutrofilocyttal

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

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

- Lavt trombocytaltal

Laboratorieværdi (celler x 10 <sup>3</sup> /µl)	Handling
50-100	Afbryd behandlingen med Tyenne.  Når trombocytaltallet er > 100 x 10 <sup>3</sup> /µl, genoptages behandlingen med Tyenne med dosering hver anden uge og øges til dosering hver uge efter et klinisk skøn
< 50	Seponer behandlingen med Tyenne.

### Reumatoid artrit og GCA

#### Manglende dosering

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

#### Specielle populationer

##### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter > 65 år.

##### *Nedsat nyrefunktion*

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

##### *Nedsat leverfunktion*

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

##### *Pædiatriske patienter*

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

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

##### *sJIA patienter*

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

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

##### *pJIA patienter*

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



### Dosisjustering på grund af laboratorieabnormaliteter (sJIA og pJIA)

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

- Abnorme leverenzymværdier

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

- Lavt absolut neutrofilocytal

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

- Lavt trombocytaltal

Laboratorieværdi (celler x 10 <sup>3</sup> /µl)	Handling
50-100	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Afbryd behandlingen med Tyenne. Når trombocytaltallet er > 100 x 10 <sup>3</sup> /µl, genoptages behandlingen med Tyenne.
< 50	Seponer Tyenne. Beslutningen om at seponere Tyenne hos sJIA- eller pJIA-patienter på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

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

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

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

#### Manglende dosering:

Hvis en sJIA patient glemmer en subkutan ugentlig injektion med Tyenne 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 Tyenne, 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 Tyenne 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 Tyenne med mere end 7 dage i forhold til den planlagte dosering eller er usikker på, hvornår Tyenne skal injiceres, skal patienten kontakte sundhedsfagligt personale på behandlingsstedet.

#### Administration

Tyenne er til subkutan anvendelse.

Efter omhyggelig oplæring i injektionsteknik, kan patienten selv injicere sig med Tyenne, 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 Tyenne 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

Tocilizumab subkutane formulering er ikke beregnet til intravenøs administration.

Tocilizumab subkutane 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.

##### *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 med tocilizumab skal ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner (se pkt. 4.3). Hvis en patient får en alvorlig infektion, skal behandlingen med tocilizumab stoppes, indtil infektionen er under kontrol (se pkt. 4.8). Sundhedspersonalet skal udvise forsigtighed, hvis det overvejes at anvende tocilizumab til patienter med tidligere recidiverende eller kroniske infektioner eller med underliggende sygdomme, som kan prædisponere patienterne for infektioner (f.eks. diverticulitis, diabetes og interstitiel lungesygdom).

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

##### *Tuberkulose*

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

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

##### *Viral reaktivering*

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

##### *Komplikationer ved diverticulitis*

Tilfælde af divertikulære perforationer, som komplikation ved diverticulitis, er blevet indberettet med frekvensen "ikke almindelige" hos patienter behandlet med tocilizumab (se pkt. 4.8). Tocilizumab 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, bør undersøges omgående med henblik på tidlig identificering af diverticulitis, som kan være ledsaget af gastrointestinal perforation.

### *Overfølsomhedsreaktioner*

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

### *Aktiv leversygdom og nedsat leverfunktion*

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

### *Levertoksicitet*

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

Der er observeret alvorlige tilfælde af behandlingsinducerede 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 tocilizumab behandlingen. Der er rapporteret tilfælde af leverskader som krævede levertransplantation. Patienterne skal rådes til straks at søge lægehjælp, hvis de oplever tegn og symptomer på leverskader.

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

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

### *Hæmatologiske virkninger*

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

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

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

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

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

### *Lipidparametre*

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

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

### *Neurologiske hændelser*

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

### *Malignitet*

Risikoen for malignitet er forhøjet hos patienter med reumatoid artrit. Immunmodulerende lægemidler kan muligvis øge risikoen for malignitet.

### *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, specielt pædiatriske eller ældre patienter, før påbegyndelse af tocilizumab-behandling bringes ajour med alle immuniseringer i overensstemmelse med gældende retningslinjer for immunisering. Tidsrummet mellem vaccination med levende vacciner og påbegyndelse af tocilizumab-behandling skal være i henhold til de gældende retningslinjer vedrørende vaccination og immunsuppressive lægemidler.

### *Kardiovaskulær risiko*

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

### *Kombination med TNF-antagonister*

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

### *GCA*

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

### *sJIA*

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

### Hjælpestoffer med kendt virkning

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,9 ml dosis, dvs. i det væsentlige "natriumfri".

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

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

Farmakokinetiske populationsanalyser har ikke påvist, at MTX, non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) eller kortikosteroider påvirker clearance af tocilizumab i reumatoid artrit patienter. Ingen effekt af kumulativ dosis kortikosteroid på tocilizumab eksponering blev observeret hos GCA patienter.

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

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

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

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Kvinder i den fertile alder

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

### Graviditet

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

Tocilizumab bør kun på tvingende indikation anvendes til gravide.

### Amning

Det vides ikke, om tocilizumab udskilles i human mælk. Udskillelsen af tocilizumab i mælk er ikke undersøgt i dyreforsøg. Beslutningen om, hvorvidt amningen skal fortsætte eller stoppe, eller om behandlingen med tocilizumab skal fortsætte eller stoppe, skal tages efter afvejning af barnets fordele ved amningen overfor kvindens fordele ved behandlingen med tocilizumab.

### Fertilitet

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

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen er udarbejdet fra 4 510 patienter eksponeret for Tocilizumab i kliniske studier; størstedelen af disse patienter deltog i reumatoid artrit-studier (n = 4 009) med voksne patienter, mens de resterende erfaringer stammer fra GCA (n = 149), pJIA (n = 240) samt sJIA (n = 112) studier. Tocilizumabs sikkerhedsprofil på tværs af disse indikationer forbliver ens og udifferentieret.

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

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

##### Resumé af bivirkninger i tabelform

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

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

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

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

<sup>1</sup> Se pkt. 4.3

<sup>2</sup> Se pkt. 4.4

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



## Subkutan anvendelse

### **Reumatoid artrit**

Vurderingen af sikkerheden ved subkutan tocilizumab hos reumatoid artrit-patienter inkluderer et dobbeltblindet, kontrolleret, multicenter-studie, SC-I. SC-I var et *non-inferiority* studie med 1 262 reumatoid artrit-patienter, der sammenlignede effekt og sikkerhed af tocilizumab 162 mg administreret ugentligt versus 8 mg/kg administreret intravenøst. Alle patienter fik non-biologiske DMARDs. Sikkerhed og immunogenicitet der blev observeret for tocilizumab administreret subkutan var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for intravenøst administreret tocilizumab, og der blev ikke observeret nogen nye eller uventede bivirkninger (se tabel 1). Der blev observeret højere hyppighed af reaktioner ved injektionsstedet i den subkutane behandlingsarm sammenlignet med den intravenøse arm, hvor der blev givet subkutane placeboinjektioner.

#### *Reaktioner ved injektionsstedet*

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

#### *Hæmatologiske abnormaliteter*

##### *Neutrofilocytter*

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

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

##### *Trombocytter*

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

##### *Stigninger i leveraminotransferaser*

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

##### *Lipidparametre*

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

### **sJIA (subkutan)**

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 reumatoid artrit (se punktet "Bivirkninger" ovenfor).

#### *Infektioner*

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

#### *Reaktioner på injektionsstedet*

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

#### *Laboratorie abnormiteter*

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

#### *Lipidparametre*

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

#### **pJIA (subkutant)**

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 reumatoid artrit.

#### *Infektioner*

I det kliniske forsøg 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  $\geq 30$  kg oplevede 44 % reaktioner på injektionsstedet sammenlignet med 14,8 % af dem under 30 kg. De mest almindelige reaktioner på injektionsstedet var erythem, hævelse, hæmatom, smerter og pruritus. Alle reaktioner ved injektionsstedet blev rapporteret som ikke- alvorlige grad 1 bivirkninger og ingen krævede seponering af behandlingen eller afbrydelse af doseringen.

#### *Laboratorie abnormiteter*

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

#### *Lipidparametre*

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

#### **GCA (subkutant)**

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

sikkerhedsprofil observeret i tocilizumab behandlingsgrupperne var i overensstemmelse med den allerede kendte sikkerhedsprofil for tocilizumab (se tabel 1).

#### *Infektioner*

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

#### *Reaktioner på injektionsstedet*

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

#### *Hæmatologiske abnormiteter:*

##### *Neutrofilocytter*

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

##### *Trombocytter*

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

##### *Stigninger i leveraminotransferaser*

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

##### *Lipidparametre*

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

#### *Intravenøs anvendelse*

##### **Reumatoid artrit**

Tocilizumabs sikkerhed er blevet undersøgt i 5 fase III, dobbeltblindede kontrollerede studier og i deres forlængelsesperiode.

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 var 6 måneder i 4 studier og op til 2 år i et studie. I de dobbeltblindede, kontrollerede studier fik 774 patienter tocilizumab 4 mg/kg i kombination med MTX, 1.870 patienter fik tocilizumab 8 mg/kg i kombination med MTX eller andre DMARDs, og 288 patienter fik tocilizumab 8 mg/kg som monoterapi.

Populationen, *alle eksponerede*, omfatter alle patienter, der fik mindst én dosis tocilizumab enten i den dobbeltblindede kontrolperiode eller i den åbne forlængelsesfase i studierne. Ud af 4 009 patienter i

denne population fik 3 577 behandling i mindst 6 måneder, 3 296 i mindst et år, 2 806 fik behandling i mindst 2 år og 1 222 i 3 år.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Infektioner*

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

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

Blandt alle tocilizumab eksponerede patienter var den samlede hyppighed af alvorlige infektioner 4,7 hændelser pr. 100 patientår. De indberettede alvorlige infektioner, nogle med dødeligt udfald, omfattede pneumoni, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis og bakteriel arthritis. Der er indberetninger om opportunistiske infektioner.

#### *Interstitiel lungesygdom*

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

#### *Gastrointestinal perforation*

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

#### *Infusionsrelaterede reaktioner*

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

Hyppigheden af anafylaktiske reaktioner (som forekom hos i alt 6/3 778 patienter; 0,2 %) var flere gange højere efter en dosis på 4 mg/kg sammenlignet med en dosis på 8 mg/kg. I de kontrollerede og åbne kliniske studier blev der i forbindelse med tocilizumab indberettet klinisk signifikante overfølsomhedsreaktioner, som krævede afbrydelse af behandlingen, hos 13 ud af 3 778 patienter (0,3%). 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).

#### *Hæmatologiske abnormaliteter:*

##### *Neutrofilocytter*

I de 6-måneders kontrollerede studier forekom der fald i neutrofilocyttal til under  $1 \times 10^9/l$  hos 3,4 % af de patienter, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs, sammenlignet med < 0,1 % af de patienter, som fik placebo plus DMARDs. Ca. halvdelen af de patienter, som udviklede absolut

neutrofilocyttal  $< 1 \times 10^9/l$ , fik det indenfor 8 uger efter behandlingens start. Der blev indberettet om fald til under  $0,5 \times 10^9/l$  hos 0,3 % af de patienter, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs. Infektioner med neutropeni er rapporteret.

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

#### *Trombocytter*

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

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

Meget sjældne rapporter om pancytopeni er forekommet efter markedsføring.

#### *Stigninger i leveraminotransferaser*

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

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

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

#### *Lipidparametre*

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

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

#### *Malignitet*

De kliniske data er ikke tilstrækkelige til at vurdere den mulige incidens af malignitet efter eksponering for tocilizumab. Der pågår evalueringer af langtidssikkerheden.

#### *Hudreaktioner*

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

### Immunogenicitet

Anti-tocilizumab antistoffer kan udvikles under tocilizumab behandling. Korrelation mellem antistofudvikling og klinisk respons eller bivirkninger kan observeres.

### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Tyenne er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://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 immunoglobulinsekretion, induktion af hepatisk akutfaseproteinsyntese og stimulation af hæmopoiese. IL-6 har været involveret i patogenesen af sygdomme, såsom inflammatoriske sygdomme, osteoporose og neoplasier.

### Farmakodynamisk virkning

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

I GCA-studiet WA28119 blev der observeret samme hurtige fald i CRP og ESR sammen med lette stigninger i 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 neutrofilocytaltal til det laveste niveau 2-5 dage efter administrationen. Neutrofilocytallet steg derefter til *baselineværdier* på en dosisafhængig måde.

Patienterne udviste et lignende fald i det absolutte neutrofilocytaltal efter administration af tocilizumab som raske forsøgspersoner (se pkt. 4.8).

## RA (Subkutan)

### Klinisk virkning

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

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

### Klinisk respons

SC-I-studiet undersøgte patienter med moderat til svær aktiv RA, som havde utilstrækkeligt klinisk respons på deres eksisterende reumatologiske behandling, inklusive én eller flere DMARDs og hvor omkring 20% havde utilstrækkeligt respons på mindst én TNF-hæmmer. I SC-I-studiet blev 1 262 patienter randomiseret 1:1 til subkutan tocilizumab, 162 mg ugentligt eller intravenøs tocilizumab, 8 mg/kg hver 4. uge i kombination med non-biologisk(e) DMARDs.

Det primære 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-I ved uge 24 (% patienter)

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

<sup>a</sup>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 behandlingsarm. Ved uge 24 sås en signifikant reduktion i DAS28 fra *baseline* (gennemsnitlig forbedring) på 3,5 i begge behandlingsarme og en sammenlignelig andel af patienter havde opnået DAS28 klinisk remission (DAS28 < 2,6) i den subkutane (38,4%) og intravenøse (36,9%) arm.

### Radiografisk respons

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

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

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

#### *Effekten på sundhed og livskvalitet*

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

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

#### **sJIA** (subkutan)

##### Klinisk virkning

Et 52-ugers, åbent, multicenter, farmakokinetisk/farmakodynamisk og sikkerhedsstudie (WA28118) blev gennemført hos pædiatriske patienter med sJIA i alderen 1-17 år. Formålet var at undersøge, hvilken subkutan dosis af tocilizumab, der var sammenlignelig med intravenøs dosis i forhold til farmakokinetik, farmakodynamik og sikkerhed.

Egnede patienter fik doseret tocilizumab i forhold til kropsvægt. I 52 uger fik patienter, der vejede  $\geq 30$  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 %) tocilizumab naive, mens 25 (49 %) blev skiftet fra intravenøs til subkutan RoActerna ved *baseline*.

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



### pJIA (subkutan)

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

Egnede patienter fik doseret tocilizumab i forhold til kropsvægt. I 52 uger fik patienter, der vejede  $\geq 30$  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 %) tocilizumab naive, 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  $\geq 30$  kg eller en vægt under 30 kg viste, at den farmakokinetiske eksponering og farmakodynamiske respons kunne supportere sammenlignelig virkning og sikkerhed med det godkendte intravenøse tocilizumab behandlingsregime for pJIA.

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

### GCA (subkutan)

#### Klinisk virkning

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

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

To subkutane doser tocilizumab (162 mg ugentligt og 162 mg hver anden uge) blev sammenlignet med to forskellige placebogrunder 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 nedtrappingsregime af prednison over 26 uger, mens den anden placebo-behandlede gruppe fulgte et forud specificeret nedtrappingsregime 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

	<b>Placebo + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=50</b>	<b>Placebo + 52 ugers nedtrappingsregime af prednison N=51</b>	<b>Tocilizumab 162mg SC ugentligt + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=100</b>	<b>Tocilizumab 162 mg SC hver anden uge + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=49</b>
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

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

Det vigtigste sekundære effekt-endepunkt, der også var baseret på andelen af patienter, der opnåede vedvarende remission ved uge 52, sammenlignet med tocilizumab plus 26 ugers nedtrappingsregime af prednison med placebo plus 52 ugers nedtrappingsregime 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 nedtrappingsregime af prednison sammenlignet med placebo plus 26 ugers nedtrappingsregime af prednison og med placebo plus 52 ugers nedtrappingsregime af prednison.

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

#### Sekundære endepunkter

Vurderingen af tiden til første GCA flare viste en signifikant lavere risiko for flare i gruppen, der fik ugentlig tocilizumab subkutan sammenlignet med gruppen, der fik placebo plus 26 ugers prednison dosis og gruppen, der fik placebo plus 52 ugers nedtrappingsregime af prednison, og for gruppen, der fik tocilizumab subkutan hver anden uge sammenlignet med placebo plus 26 ugers prednison dosis (sammenlignet med et 0,01 signifikansniveau). Ugentlig tocilizumab subkutan viste også et klinisk signifikant fald i risikoen for flares sammenlignet med placebo plus 26 ugers prednison hos patienter, blev inkluderet i studiet med recidiverende GCA såvel som dem med nytillkommet 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 nedtrappingsregime af prednison, henholdsvis 4 023,5 mg og 5 389,5 mg.

Tabel 4: Effektræsultater for studie WA28119

	Placebo + 26 ugers nedtrapnings-regime af prednison N=50	Placebo + 52 ugers nedtrapnings-regime af prednison N=51	Tocilizumab 162 mg SC ugentligt + 26 ugers nedtrapnings-regime af prednison N=100	Tocilizumab 162 mg SC hver anden uge + 26 ugers nedtrapnings-regime af prednison N=49
<b>Primært endepunkt</b>				
****Vedvarende remission (Tocilizumab grupper vs Placebo+26)				
Respondenter ved uge 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53.1%)
Ujusteret forskel i proportioner (99.5% konfidensinterval)	N/A	N/A	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
<b>Vigtigste sekundære endepunkt</b>				
Vedvarende remission (Tocilizumab grupper vs Placebo+52)				
Respondenter ved uge 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53.1%)
Ikke justeret forskel i proportioner (99.5% konfidensinterval)	N/A	N/A	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
<b>Andre sekundære endepunkter</b>				
Tid til første GCA flare <sup>1</sup> (Tocilizumab grupper vs Placebo+26) <i>Hazard ratio</i> (99% konfidensinterval)	N/A	NA	0,23* (0,11; 0,46)	0,28* (0,12; 0,66)
Tid til første GCA flare <sup>1</sup> (Tocilizumab grupper vs Placebo+52) <i>Hazard ratio</i> (99% konfidensinterval)	N/A	NA	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tid til første GCA flare <sup>1</sup> (Recidive patienter; Tocilizumab grupper vs Placebo +26) <i>Hazard ratio</i> (99% konfidensinterval)	N/A	NA	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tid til første GCA flare <sup>1</sup> (Recidive patienter; Tocilizumab grupper vs Placebo + 52) <i>Hazard ratio</i> (99% konfidensinterval)	N/A	NA	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Tid til første GCA flare <sup>1</sup> (Patienter med nyopstået sygdom; Tocilizumab grupper vs Placebo +26) <i>Hazard ratio</i> (99% konfidensinterval)	N/A	NA	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Tid til første GCA flare <sup>1</sup> (Patienter med nyopstået sygdom; Tocilizumab grupper vs Placebo + 52) <i>Hazard ratio</i> (99% konfidensinterval)	N/A	NA	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Kumulativ glukokortikoid dosis (mg)				
Median ved uge 52 (Tocilizumab grupper vs Placebo +26 <sup>2</sup> )	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
Median ved uge 52 (Tocilizumab grupper vs Placebo +52 <sup>2</sup> )	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*

	Placebo + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=50	Placebo + 52 ugers nedtrappingsregime af prednison N=51	Tocilizumab 162mg SC ugentligt + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=100	Tocilizumab 162 mg SC hver anden uge + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=49
<b>Eksploratoriske endepunkter</b>				
Årlig relaps hyppighed, uge 52 <sup>§</sup>	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/t** – Kræver stigning i prednison dosis.

**Remission: udeblivelse af flare og normalisering af CRP.**

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

<sup>1</sup> analyse af tiden (i dage) mellem klinisk remission og første sygdoms-flare.

<sup>2</sup> p-værdier bestemt ud fra en Van Elteren-analyse for ikke-parametriske data.

<sup>§</sup> statistiske analyser er ikke blevet udført

N/A= ikke relevant

### Resultater for livskvalitet

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

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

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

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

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

## Intravenøs anvendelse

### RA

#### Klinisk virkning

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

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

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

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

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

Studie IV undersøgte 1 220 patienter, som havde responderet klinisk utilstrækkeligt på deres hidtidige reumatologiske behandling, herunder en eller flere DMARDs. Der blev givet doser på 8 mg/kg tocilizumab eller placebo hver 4. uge i kombination med stabil dosis DMARDs.

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

#### Klinisk respons

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

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

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

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

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

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

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Methotrexat

PBO -Placebo

DMARD - Sygdomsmodificerende antireumatisk middel

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

\*\*\* -  $p < 0,0001$ , tocilizumab 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 på patienter, der havde utilstrækkeligt respons på MTX, blev hæmningen af strukturel ledbeskadigelse vurderet radiografisk. Hæmningen blev udtrykt som en ændring i modificeret Sharp score og dets komponenter, erosions-score og ledspalteforsnærings-score. Der blev vist hæmning af strukturel ledbeskadigelse med signifikant mindre radiografisk progression hos de patienter, som fik tocilizumab, sammenlignet med kontrolgruppen (tabel 6).

I den åbne forlængelse af studie II blev hæmningen af strukturel ledskaideprogression hos patienter behandlet med tocilizumab plus MTX opretholdt i det andet behandlingsår. Den gennemsnitlige ændring i total Sharp-Genant score fra *baseline* i uge 104 var signifikant lavere hos patienter

randomiseret til tocilizumab 8 mg/kg plus MTX ( $p < 0,0001$ ) sammenlignet med patienter, som blev randomiseret til placebo plus MTX.

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

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

PBO - Placebo

MTX - Methotrexat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Ledspalteforsnævring

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

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

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

#### Effekten på sundhed og livskvalitet

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

#### Hæmoglobinkoncentrationer

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

#### Tocilizumab versus adalimumab i monoterapi

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

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

Tabel 7: Effektræsultater for studie VI (WA19924)

	Adalimumab + placebo (intravenøs) N = 162	Tocilizumab + placebo (subkutan) N = 163	p-værdi <sup>(a)</sup>
<b>Primært endepunkt – gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> til uge 24</b>			
<b>DAS28 (justeret gennemsnit)</b>	<b>-1,8</b>	<b>-3,3</b>	
<b>Forskel i justeret gennemsnit (95% konfidensinterval)</b>	<b>-1,5 (-1,8; -1,1)</b>		<b>&lt;0,0001</b>
<b>Sekundære endepunkter - procent respondenter ved uge 24 <sup>(b)</sup></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

<sup>a</sup>p-værdien er justeret for lokalisering og varighed af reumatoid artrit for alle endepunkter og desuden for baseline-værdier for alle kontinuerlige endepunkter.

<sup>b</sup>Ikke-responderer: der ekstrapoleres for manglende data. Multiplicitet er kontrolleret ved brug af Bonferroni-Holm-procedure.

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

### RA

#### Intravenøs anvendelse

Tocilizumabs farmakokinetik blev bestemt ved en populationsfarmakokinetisk analyse af en database, som omfattede 3 552 patienter med reumatoid artrit, som fik af 4 eller 8 mg/kg tocilizumab som i.v.-



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

Følgende parametre (ventede middelværdi  $\pm$  SD) blev beregnet for en dosis på 8 mg/kg tocilizumab hver 4. uge: Arealet under kurven ved *steady-state* (AUC) =  $38\ 000 \pm 13\ 000$  timer- $\mu\text{g}/\text{mL}$ , trough-koncentration ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  og maksimumkoncentration ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Akkumulationsratioer for AUC og  $C_{\max}$  var små, hhv. 1,32 og 1,09. Akkumulationsratioen var højere for  $C_{\min}$  (2,49), hvilket var forventet på grund af bidraget fra den non-lineære clearance ved lavere koncentrationer. *Steady-state* for  $C_{\max}$  blev nået efter første indgift, mens *steady-state* for AUC og  $C_{\min}$  blev nået efter hhv. 8 og 20 uger. AUC,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  for Tocilizumab steg med øget legemsvægt. Ved legemsvægt  $\geq 100$  kg var den forventede gennemsnitlige ( $\pm$  SD) *steady-state*-AUC,  $-C_{\min}$  og  $-C_{\max}$  for tocilizumab hhv.  $50\ 000 \pm 16\ 800$   $\mu\text{g}\cdot\text{timer}/\text{mL}$ ,  $24,4 \pm 17,5$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  og  $226 \pm 50,3$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ , hvilket er højere end de gennemsnitlige eksponeringsværdier for patientpopulationen (dvs. alle legemsvægte) rapporteret ovenfor. Dosis-responskurven for tocilizumab flader ud ved højere eksponering, hvilket resulterer i mindre effektgevinst for hver trinvis forøgelse af tocilizumab -koncentrationen, således at klinisk relevante stigninger i effekt ikke blev vist hos patienter, som blev behandlet med  $> 800$  mg tocilizumab. Tocilizumab doser over 800 mg per infusion anbefales derfor ikke (se pkt. 4.2).

#### Fordeling

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

#### Elimination

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

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

#### Linearitet

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

#### Subkutan anvendelse

Tocilizumabs farmakokinetik blev bestemt ved en populationsfarmakokinetisk analyse af en database, som omfattede 3 552 RA-patienter behandlet med 162 mg subkutant ugentligt, 162 mg subkutant hver anden uge eller 4 eller 8 mg/kg intravenøst hver 4. uge i 24 uger.

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

Ved dosering med 162 mg hver anden uge var det beregnede gennemsnitlige ( $\pm$ SD) *steady-state* AUC<sub>2uger</sub>,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  for tocilizumab henholdsvis  $3\ 430 \pm 2\ 660$   $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{mL}$ ,  $5,7 \pm 6,8$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  og  $13,2 \pm 8,8$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ . 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 effektive  $t_{1/2}$  ved *steady-state* op til 13 dage for 162 mg ugentligt og 5 dage for 162 mg hver anden uge hos patienter med RA.

### sJIA

#### Subkutan anvendelse

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

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

*Tabel 8: Forventet gennemsnit  $\pm$  standardafvigelse på farmakokinetiske parametre ved steady-state efter subkutan dosering til sJIA patienter*

<b>Tocilizumab farmakokinetisk parameter</b>	<b>162 mg hver uge <math>\geq 30</math> kg</b>	<b>162 mg hver 2. uge, under 30 kg</b>
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
$C_{min}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
$C_{gennemsnit}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Akkumulering $C_{max}$	3,66	1,88
Akkumulering $C_{min}$	4,39	3,21
Akkumulering $C_{gennemsnit}$ eller $AUC_{\tau}$ *	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 patienter med sJIA var det centrale fordelingsvolumen 1,87 l og det perifere fordelingsvolumen 2,14 l. Det resulterede i et fordelingsvolumen ved *steady-state* på 4,01 l.

### Elimination

Den totale clearance for tocilizumab var koncentrationsafhængig og er summen af den lineære og den non-lineære clearance. Den lineære clearance blev estimeret som en parameter i den populationsfarmakokinetiske analyse og var 5,7 ml/time hos pædiatriske patienter med sJIA. Efter subkutan administration er den effektive  $t_{1/2}$  af tocilizumab hos sJIA-patienter op til 14 dage for både doseringsregimet 162 mg hver uge og doseringsregimet 162 mg hver 2. uge under et doseringsinterval ved *steady-state*.

## pJIA

### Subkutan anvendelse

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

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

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

\* $\tau$  = 2 eller 3 uger for de to subkutane regimer

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

### Absorption

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

### Fordeling

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

### Elimination

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

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

## GCA

### Subkutan anvendelse

Farmakokinetiske af tocilizumab hos GCA-patienter blev bestemt under anvendelse af en populations- farmakokinetiske -model fra et analysedatasæt bestående af 149 GCA

patienter behandlet med 162 mg subkutan hver uge eller 162 mg subkutan hver anden uge. Den udviklede model havde samme struktur som den tidligere udviklede farmakokinetiske-model baseret på data fra reumatoid artrit patienter (se tabel 10).

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

Tocilizumab farmakokinetiske parametre	Subkutan	
	162 mg hver anden uge	162 mg ugentligt
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
$C_{\min}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{\text{gennemsnit}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Akkumulering $C_{\max}$	2,18	8,88
Akkumulering $C_{\min}$	5,61	9,59
Akkumulering $C_{\text{gennemsnit}}$ eller $\text{AUC}_{\tau}$ *	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 ( $\text{AUC}_{\tau}$ ) blev nået ved uge 14 ved hver anden uge dosisgruppe og uge 17 i den ugentlige dosis gruppe.

Baseret på den aktuelle karakterisering af farmakokinetik, er tocilizumab *trough*-koncentration, ved steady-state 50 % højere i denne population i forhold til gennemsnitskoncentrationer i et stort datasæt fra reumatoid artrit-populationen. Disse forskelle opstår på grund af ukendte årsager.

Farmakokinetiske-forskelle ledsages ikke af markante forskelle i farmadynamiske-parametre, og den kliniske relevans er derfor ukendt.

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

#### Absorption

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

#### Fordeling

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

#### Elimination

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

Ved steady-state hos GCA-patienter varierede den effektive  $t_{1/2}$  for Tocilizumab mellem 18,3 og 18,9 dage for 162 mg ugentligt regime og mellem 4,2 og 7,9 dage for 162 mg administreret hver anden uge

regimet. Ved høje serumkoncentrationer, når den samlede clearance af tocilizumab domineres af lineær clearance, blev en effektiv  $t_{1/2}$  på ca. 32 dage afledt af populationsparameter estimaterne.

#### Specielle populationer

*Nedsat nyrefunktion:* Der er ikke gennemført formelle studier vedrørende virkningen af nedsat nyrefunktion på tocilizumab farmakokinetik. De fleste patienter i reumatoid artrit og GCA-studierne havde ud fra populationsfarmakokinetiske analyse normal eller let nedsat nyrefunktion. Let nedsat nyrefunktion (estimeret creatininclearance baseret på Cockcroft-Gault formelen) påvirkede ikke tocilizumabs farmakokinetik.

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

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

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

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

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

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

L-arginin  
L-histidin  
L-mælkesyre  
Natriumchlorid  
Polysorbat 80  
Saltsyre (E507) og/eller natriumhydroxid (E524) til pH-justering  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

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

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C–8 °C). Må ikke nedfryses.  
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

En enkelt fyldt injektionssprøjte kan opbevares ved temperaturer op til maksimum 25 °C i en enkelt periode i op til 14 dage. Den fyldte injektionssprøjte skal beskyttes mod lys og kasseres, hvis den ikke bruges inden for 14-dages perioden.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

0,9 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte (type 1 glas) med en påsat rustfri kanylen med en latexfri kanylenhætte, en stempelprop (bromobutyl gummi), finger-flange og en passiv kanylenbeskyttelse.

Pakningsstørrelser: 1, 4 og 12 fyldte injektionssprøjter.

**Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.**

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Tyenne leveres i en fyldt injektionssprøjte monteret i en kanylen sikkerhedsanordning med forlængede fingerflanger. Når den fyldte injektionssprøjte er taget ud af køleskabet, skal den fyldte injektionssprøjte hvile i mindst 30 minutter for at opnå stuetemperatur, før Tyenne injicerer. Sprøjten må ikke rystes.

Når hættten er taget af, skal injektionen startes straks for at forhindre, at medicinen tørrer ud og blokerer kanylen. Hvis den fyldte injektionssprøjte ikke anvendes straks efter fjernelse af hættten, skal du kassere den i en punktur-resistent affaldsbeholder og bruge en ny fyldt injektionssprøjte.

Hvis du efter indførelsen af kanylen ikke kan trykke stemplet ned, skal du kassere den fyldte injektionssprøjte i en punktur-resistent affaldsbeholder og bruge en ny fyldt injektionssprøjte.

Brug ikke medicinen, hvis den er uklarer eller indeholder partikler, er en anden farve end farveløs eller lysegul, eller hvis en del af den fyldte injektionssprøjte ser beskadiget ud.

Udførlige instruktioner i administrationen af Tyenne i fyldt injektionssprøjte findes i indlægssedlen.

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

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener-Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe  
Tyskland

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1754/007  
EU/1/23/1754/008  
EU/1/23/1754/009

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: {DD måned ÅÅÅÅ}>  
Dato for seneste fornyelse: {DD måned ÅÅÅÅ}>

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://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

Tyenne 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 rettet mod opløselige og membranbundne interleukin 6-receptorer.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen (injektion).

Klar og farveløs til lysegul opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Tyenne er, i kombination med methotrexat (MTX), indiceret

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

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

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

Tyenne er indiceret til behandling af aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter, som er 12 år og ældre, og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med NSAID'er og systemiske kortikosteroider (se afsnit 4.2). Tyenne kan gives som monoterapi (i tilfælde af intolerans over for MTX, eller hvis behandling med MTX er uhensigtsmæssig) eller i kombination med MTX.

Tyenne er, i kombination med MTX, indiceret til behandling af polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA) (reumafaktor-positiv eller -negativ og udvidet oligoartrit) hos patienter, som er 12 år og ældre, og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med MTX (se afsnit 4.2).

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

Tyenne er indiceret til behandling af kæmpecelle arteritis (*Giant Cell Arteritis*, GCA) hos voksne patienter.



## 4.2 Dosering og administration

Tyenne subkutane formulering administreres med en fyldt pen til engangsbrug. Behandling bør påbegyndes af speciallæger med erfaring i diagnostik og behandling af reumatoid artrit, 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 kvalificeret sundhedspersonale. En patient eller forældre/omsorgsperson må kun selv injicere Tyenne i de tilfælde, hvor lægen finder det hensigtsmæssigt og hvor patienten eller forældre/omsorgsperson forinden er trænet i korrekt injektionsteknik efter behov samt har givet samtykke til medicinsk opfølgning.

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

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

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

### Dosering

#### Reumatoid artrit

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 formulering med fast dosis. Doseringsintervallet med dosering én gang ugentligt bør følges.

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

#### GCA

Den anbefalede dosis er 162 mg subkutant, én gang ugentligt i kombination med et nedtrappingsforløb af glukokortikoider. Tyenne kan anvendes alene efter seponering af glukokortikoider.

Tyenne 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.

## Reumatoid artrit og GCA

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

- Abnorme leverenzymværdier

Laboratorieværdi	Handling
> 1 til 3 gange øvre normalgrænse	Modificer dosis af samtidig DMARDs (reumatoid artrit) eller <i>immunmodulerende midler (GCA)</i> , hvis det er hensigtsmæssigt.  Ved vedvarende stigning i dette interval nedsæt doseringshyppighed af Tyenne til hver anden uge eller stop behandlingen med Tyenne 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 med Tyenne, indtil værdierne er faldet < 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne ovenfor for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse.  Seponer behandlingen med Tyenne ved fortsat stigning til > 3 gange øvre normalgrænse (bekræftet ved gentagen testning, se pkt. 4.4).
> 5 gange øvre normalgrænse	Seponer behandlingen med Tyenne.

- Lavt absolut neutrofilocyttal

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

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

- Lavt trombocytaltal

Laboratorieværdi (celler x 10 <sup>3</sup> /µl)	Handling
50-100	Afbryd behandlingen med Tylene.  Når trombocytaltallet er > 100 x 10 <sup>3</sup> /µl, genoptages behandlingen med Tylene med dosering hver anden uge og øges til dosering hver uge efter et klinisk skøn
< 50	Seponer behandlingen med Tylene.

### Reumatoid artrit og GCA

#### Manglende dosering

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

#### Specielle populationer

##### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter > 65 år.

##### *Nedsat nyrefunktion*

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

##### *Nedsat leverfunktion*

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

##### *Pædiatriske patienter*

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

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

##### *sJIA patienter*

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

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

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

##### *pJIA patienter*

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

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

### Dosisjustering på grund af laboratorieabnormaliteter (sJIA og pJIA)

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

- Abnorme leverenzymværdier

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

- Lavt absolut neutrofilocytal

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

- Lavt trombocytaltal

Laboratorieværdi (celler x 10 <sup>3</sup> /µl)	Handling
50-100	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Afbryd behandlingen med Tyenne. Når trombocytaltallet er > 100 x 10 <sup>3</sup> /µl, genoptages behandlingen med Tyenne.
< 50	Seponer Tyenne. Beslutningen om at seponere Tyenne hos sJIA- eller pJIA-patienter på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

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

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

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

#### Manglende dosering:

Hvis en sJIA patient glemmer en subkutan ugentlig injektion med Tyenne 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 Tyenne, 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 Tyenne 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 Tyenne med mere end 7 dage i forhold til den planlagte dosering eller er usikker på, hvornår Tyenne skal injiceres, skal patienten kontakte sundhedsfagligt personale på behandlingsstedet.

#### Administration

Tyenne er til subkutan anvendelse.

Efter omhyggelig oplæring i injektionsteknik, kan patienten selv injicere sig med Tyenne, 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 Tyenne 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

Tocilizumab subkutane formulering er ikke beregnet til intravenøs administration.

##### *Sporbarhed*

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

##### *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 med tocilizumab skal ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner (se pkt. 4.3). Hvis en patient får en alvorlig infektion, skal behandlingen med tocilizumab stoppes, indtil infektionen er under kontrol (se pkt. 4.8). Sundhedspersonalet skal udvise forsigtighed, hvis det overvejes at anvende tocilizumab til patienter med tidligere recidiverende eller kroniske infektioner eller med underliggende sygdomme, som kan prædisponere patienterne for infektioner (f.eks. diverticulitis, diabetes og interstitiel lungesygdom).

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

##### *Tuberkulose*

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

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

##### *Viral reaktivering*

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

##### *Komplikationer ved diverticulitis*

Tilfælde af divertikulære perforationer, som komplikation ved diverticulitis, er blevet indberettet med frekvensen "ikke almindelige" hos patienter behandlet med tocilizumab (se pkt. 4.8). Tocilizumab 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, bør undersøges omgående med henblik på tidlig identificering af diverticulitis, som kan være ledsaget af gastrointestinal perforation.

### *Overfølsomhedsreaktioner*

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

### *Aktiv leversygdom og nedsat leverfunktion*

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

### *Levertoksicitet*

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

Der er observeret alvorlige tilfælde af behandlingsinducerede 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 tocilizumab behandlingen. Der er rapporteret tilfælde af leverskader som krævede levertransplantation. Patienterne skal rådes til straks at søge lægehjælp, hvis de oplever tegn og symptomer på leverskader.

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

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

### *Hæmatologiske virkninger*

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

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

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

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

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

### *Lipidparametre*

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

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

### *Neurologiske hændelser*

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

### *Malignitet*

Risikoen for malignitet er forhøjet hos patienter med reumatoid artrit. Immunmodulerende lægemidler kan muligvis øge risikoen for malignitet.

### *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, specielt ældre patienter, før påbegyndelse af tocilizumab-behandling bringes ajour med alle immuniseringer i overensstemmelse med gældende retningslinjer for immunisering. Tidsrummet mellem vaccination med levende vacciner og påbegyndelse af tocilizumab-behandling skal være i henhold til de gældende retningslinjer vedrørende vaccination og immunsuppressive lægemidler.

### *Kardiovaskulær risiko*

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

### *Kombination med TNF-antagonister*

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

### *GCA*

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

### *sJIA*

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

### Hjælpestoffer med kendt virkning

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,9 ml dosis, dvs. i det væsentlige "natriumfri".

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.



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

Farmakokinetiske populationsanalyser har ikke påvist, at MTX, non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) eller kortikosteroider påvirker clearance af tocilizumab i reumatoid artrit patienter. Ingen effekt af kumulativ dosis kortikosteroid på tocilizumab eksponering blev observeret hos GCA patienter.

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder

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

##### Graviditet

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

Tocilizumab bør kun på tvingende indikation anvendes til gravide.

##### Amning

Det vides ikke, om tocilizumab udskilles i human mælk. Udskillelsen af tocilizumab i mælk er ikke undersøgt i dyreforsøg. Beslutningen om, hvorvidt amningen skal fortsætte eller stoppe, eller om behandlingen med tocilizumab skal fortsætte eller stoppe, skal tages efter afvejning af barnets fordele ved amningen overfor kvindens fordele ved behandlingen med tocilizumab.

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen er udarbejdet fra 4 510 patienter eksponeret for tocilizumab i kliniske studier; størstedelen af disse patienter deltog i reumatoid artrit-studier (n = 4 009), mens de resterende erfaringer stammer fra GCA- (n = 149), pJIA- (n = 240) og sJIA- (n=112) studier. Tocilizumabs sikkerhedsprofil på tværs af disse indikationer forbliver ens og udifferentieret.

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

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

### Resumé af bivirkninger i tabelform

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

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

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

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

<sup>1</sup> Se pkt. 4.3

<sup>2</sup> Se pkt. 4.4

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

### *Reumatoid artrit (subkutan anvendelse)*

Vurderingen af sikkerheden ved subkutan tocilizumab hos reumatoid artrit-patienter inkluderer et dobbeltblindet, kontrolleret, multicenter-studie, SC-I. SC-I var et *non-inferiority* studie med 1 262 reumatoid artrit-patienter, der sammenlignede effekt og sikkerhed af tocilizumab 162 mg administreret ugentligt versus 8 mg/kg administreret intravenøst. Alle patienter fik non-biologiske DMARDs. Sikkerhed og immunogenicitet der blev observeret for tocilizumab administreret subkutan var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for intravenøst administreret tocilizumab, og der blev ikke observeret nogen nye eller uventede bivirkninger (se tabel 1). Der blev observeret højere hyppighed af reaktioner ved injektionsstedet i den subkutane behandlingsarm sammenlignet med den intravenøse arm, hvor der blev givet subkutane placeboinjektioner.

### *Reaktioner ved injektionsstedet*

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

### *Hæmatologiske abnormaliteter*

#### *Neutrofilocytter*

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

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

#### *Trombocytter*

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

#### *Stigninger i leveraminotransferaser*

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

#### *Lipidparametre*

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

### *sJIA (subkutan anvendelse)*

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 reumatoid artrit (se punkt "Bivirkninger" ovenfor).

#### *Infektioner*

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

#### *Reaktioner på injektionsstedet*

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

#### *Laboratorie abnormiteter*

I det 52-ugers åbne subkutane studie (WA28118) blev der observeret et fald i neutrofilocytaltal til under  $1 \times 10^9/l$  hos 23,5 % af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab. Der blev observeret et fald i trombocytter til under  $100 \times 10^3/\mu l$  hos 2 % af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab. Der blev observeret en stigning i ALAT eller ASAT til  $\geq 3$  x 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  $\geq 130$  mg/dl og total kolesterol værdier til  $\geq 200$  mg/dl på et hvilket som helst tidspunkt under deres behandling.

### *pJIA (subkutan anvendelse)*

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 reumatoid artrit.

#### *Infektioner*

I det kliniske forsøg 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  $\geq 30$  kg oplevede 44 % reaktioner på injektionsstedet sammenlignet med 14,8 % af dem under 30 kg. De mest almindelige reaktioner på injektionsstedet var erythem, hævelse, hæmatom, smerter og pruritus. Alle reaktioner ved injektionsstedet blev rapporteret som ikke- alvorlige grad 1 bivirkninger og ingen krævede seponering af behandlingen eller afbrydelse af doseringen.

#### *Laboratorie abnormiteter*

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

Ingen af patienterne behandlet med subkutan tocilizumab oplevede et fald i trombocytter til  $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

#### *Lipidparametre*

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

#### *GCA (subkutan anvendelse)*

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

#### *Infektioner*

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

#### *Reaktioner på injektionsstedet*

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

#### *Hæmatologiske abnormiteter:*

##### *Neutrofilocytter*

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

##### *Trombocytter*

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

##### *Stigninger i leveraminotransferaser*

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

#### *Lipidparametre*

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

### *Reumatoid artrit (intravenøs anvendelse)*

Tocilizumabs sikkerhed er blevet undersøgt i 4 placebokontrollerede studier (studierne II, III, IV og V), 1 MTX-kontrolleret studie (studie I) og i efterfølgende forlængelsesstudier (se pkt. 5.1).

Den dobbeltblindede, kontrollerede periode var 6 måneder i 4 studier (studierne I, III, IV og V) og op til 2 år i et studie (studie II). I de dobbeltblindede, kontrollerede studier fik 774 patienter tocilizumab 4 mg/kg i kombination med MTX, 1 870 patienter fik tocilizumab 8 mg/kg i kombination med MTX eller andre DMARDs, og 288 patienter fik tocilizumab 8 mg/kg som monoterapi.

Populationen, som blev eksponeret over lang tid, omfatter alle patienter, der fik mindst én dosis tocilizumab enten i den dobbeltblindede kontrolperiode eller i den åbne forlængelsesfase i studierne. Ud af 4 009 patienter i denne population fik 3 577 behandling i mindst 6 måneder, 3 296 i mindst et år, 2 806 fik behandling i mindst 2 år og 1 222 i 3 år.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Infektioner*

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

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

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

#### *Interstitiel lungesygdom*

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

#### *Gastrointestinal perforation*

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

#### *Infusionsrelaterede reaktioner*

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

Hyppigheden af anafylaktiske reaktioner (som forekom hos i alt 8/4 009 patienter; 0,2%) var flere gange højere efter en dosis på 4 mg/kg sammenlignet med en dosis på 8 mg/kg. I de kontrollerede og åbne kliniske studier blev der i forbindelse med tocilizumab indberettet klinisk signifikante overfølsomhedsreaktioner, som krævede afbrydelse af behandlingen, hos 56 ud af 4 009 patienter (1,4 %). Reaktionerne blev generelt observeret under den anden til femte infusion af tocilizumab (se pkt. 4.4). Efter markedsføringstilladelse er dødelig anafylaksi rapporteret under behandling med tocilizumab (se pkt. 4.4).

#### *Hæmatologiske abnormaliteter:*

##### *Neutrofilocytter*

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

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

##### *Trombocytter*

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

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

Meget sjældne rapporter om pancytopeni er forekommet efter markedsføring.

##### *Stigninger i leveraminotransferaser*

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

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

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

##### *Lipidparametre*

Under de 6-måneders kontrollerede studier blev der hyppigt indberettet stigninger i lipidparametrene, såsom total-kolesterol, triglycerider, LDL-kolesterol og/eller HDL-kolesterol. Rutinemæssig laboratoriekontrol afslørede, at ca. 24 % af de patienter, som fik tocilizumab i de kliniske studier, fik



vedvarende stigninger i total-kolesterol til  $\geq 6,2$  mmol/l, heraf fik 15 % vedvarende stigning i LDL til  $\geq 4,1$  mmol/l. Stigningerne i lipidparametrene responderede på behandling med lipidsænkende midler.

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

#### *Malignitet*

De kliniske data er ikke tilstrækkelige til at vurdere den mulige incidens af malignitet efter eksponering for tocilizumab. Der pågår evalueringer af langtidssikkerheden.

#### *Hudreaktioner*

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

#### Immunogenicitet

Anti-tocilizumab antistoffer kan udvikles under tocilizumab behandling. Korrelation mellem antistofudvikling og klinisk respons eller bivirkninger kan observeres.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

Der er ikke observeret alvorlige bivirkninger hos raske frivillige, som fik en enkelt dosis 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.

Tyenne er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://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 immunoglobulinsekretion, induktion af hepatisk akutfaseproteinsyntese og stimulation af hæmopoiese. IL-6 har været involveret i patogenesen af sygdomme, såsom inflammatoriske sygdomme, osteoporose og neoplasier.

#### Farmakodynamisk virkning

I RA kliniske studier med tocilizumab er der set et hurtigt fald i CRP, erythrocyt-sedimentationsreaktionen (ESR), serumamyloid A (SAA) og fibrinogen. I overensstemmelse med virkningen på akut fase reaktanter var behandlingen med tocilizumab ledsaget af et fald i trombocytallet inden for referenceintervallet. Der blev set stigninger i hæmoglobinkoncentrationen, fordi tocilizumab nedsatte den af IL-6 medierede virkning på hepcidin-produktionen, hvorved

tilgængeligheden af jern blev øget. Der blev allerede i uge 2 set fald i CRP-koncentrationerne indenfor referenceintervallet hos de patienter, som blev behandlet med tocilizumab. Reduktionen var vedvarende under behandlingen.

I GCA-studiet WA28119 blev der observeret samme hurtige fald i CRP og ESR sammen med lette stigninger i 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 *baselineværdier* på en dosisafhængig måde.

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

### RA (Subkutan anvendelse)

#### Klinisk virkning

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

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

#### Klinisk respons

SC-I-studiet undersøgte patienter med moderat til svær aktiv RA, som havde utilstrækkeligt klinisk respons på deres eksisterende reumatologiske behandling, inklusive én eller flere DMARDs og hvor omkring 20% havde utilstrækkeligt respons på mindst én TNF-hæmmer. I SC-I-studiet blev 1262 patienter randomiseret 1:1 til subkutan tocilizumab, 162 mg ugentligt eller intravenøs tocilizumab, 8 mg/kg hver 4. uge i kombination med non-biologisk(e) DMARDs.

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

Tabel 2: ACR-responsrater i studie SC-I ved uge 24 (% patienter)

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

<sup>a</sup>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 behandlingsarm. Ved uge 24 sås en signifikant reduktion i DAS28 fra *baseline* (gennemsnitlig forbedring) på 3,5 i begge behandlingsarme og en sammenlignelig andel af patienter havde opnået DAS28 klinisk remission (DAS28 < 2,6) i den subkutane (38,4%) og intravenøse (36,9%) arm.

#### *Radiografisk respons*

Radiografisk respons på subkutan administreret tocilizumab blev vurderet i et dobbelt-blindet, kontrolleret multicenter-studie med patienter med aktiv RA (SC-II). SC-II-studiet undersøgte patienter med moderat til svær aktiv RA, som havde utilstrækkeligt klinisk respons på deres eksisterende reumatologiske behandling, inklusive én eller flere DMARDs og hvor omkring 20% tidligere havde oplevet utilstrækkeligt respons på mindst én TNF-hæmmer. Patienterne skulle være >18 år og have aktiv RA diagnosticeret i overensstemmelse med ACR-kriterier med mindst 8 ømme og 6 hævede led ved *baseline*. I SC-II-studiet blev 656 patienter randomiseret 2:1 til tocilizumab SC 162 mg hver anden uge eller placebo, i kombination med non-biologiske 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 arm og 6,6 i placebo-armen. Ved uge 24 var der observeret signifikant reduktion i DAS28 fra *baseline* på 3,1 observeret i den subkutane arm og 1,7 i placebo-armen og for DAS28<2,6 blev der observeret en reduktion på 32,0% i den subkutane arm og en reduktion på 4,0% i placebo-armen.

#### *Effekten på sundhed og livskvalitet*

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

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

#### *sJIA (subkutan anvendelse)*

##### Klinisk virkning

Et 52-ugers, åbent, multicenter, farmakokinetisk/farmakodynamisk og sikkerhedsstudie (WA28118) blev gennemført hos pædiatriske patienter med sJIA i alderen 1-17 år. Formålet var at undersøge, hvilken subkutan dosis af tocilizumab, der var sammenlignelig med intravenøs dosis i forhold til farmakokinetik, farmakodynamik og sikkerhed.

Egnede patienter fik doseret tocilizumab i forhold til kropsvægt. I 52 uger fik patienter, der vejede  $\geq 30$  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 %) tocilizumab naive, mens 25 (49 %) blev skiftet fra intravenøs til subkutan tocilizumab ved *baseline*.

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

#### *pJIA (subkutan anvendelse)*

##### Klinisk virkning

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

Egnede patienter fik doseret tocilizumab i forhold til kropsvægt. I 52 uger fik patienter, der vejede  $\geq$  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 %) tocilizumab naive, 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  $\geq$  30 kg eller en vægt under 30 kg viste, at den farmakokinetiske eksponering og farmakodynamiske respons kunne supportere sammenlignelig virkning og sikkerhed med det godkendte intravenøse tocilizumab behandlingsregime for pJIA.

Eksploratoriske effektresultater viste, at subkutan tocilizumab øgede den mediane *Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) -71* hos Tocilizumab naive 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  $\geq$  30 kg).

#### *GCA (Subkutan anvendelse)*

##### Klinisk virkning

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

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

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

Alle patienter modtog sideløbende glukokortikoid behandling (prednison). Hver af de tocilizumab-behandlede grupper og en af de placebo-behandlede grupper fulgte et forud specificeret nedtrappingsregime af prednison over 26 uger, mens den anden placebo-behandlede gruppe fulgte et forud specificeret nedtrappingsregime 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

	<b>Placebo + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=50</b>	<b>Placebo + 52 ugers nedtrappingsregime af prednison N=51</b>	<b>Tocilizumab 162mg SC ugentligt + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=100</b>	<b>Tocilizumab 162 mg SC hver anden uge + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=49</b>
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

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

Det vigtigste sekundære effekt-endepunkt, der også var baseret på andelen af patienter, der opnåede vedvarende remission ved uge 52, sammenlignet med tocilizumab plus 26 ugers nedtrappingsregime af prednison med placebo plus 52 ugers nedtrappingsregime 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 nedtrappingsregime af prednison sammenlignet med placebo plus 26 ugers nedtrappingsregime af prednison og med placebo plus 52 ugers nedtrappingsregime af prednison.

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

#### Sekundære endepunkter

Vurderingen af tiden til første GCA flare viste en signifikant lavere risiko for flare i gruppen, der fik ugentlig tocilizumab subkutan sammenlignet med gruppen, der fik placebo plus 26 ugers prednison dosis og gruppen, der fik placebo plus 52 ugers nedtrappingsregime af prednison, og for gruppen, der fik tocilizumab subkutan hver anden uge sammenlignet med placebo plus 26 ugers prednison dosis (sammenlignet med et 0,01 signifikansniveau). Ugentlig tocilizumab subkutan viste også et klinisk signifikant fald i risikoen for flares sammenlignet med placebo plus 26 ugers prednison hos patienter, blev inkluderet i studiet med recidiverende GCA såvel som dem med nytillkommet 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 nedtrappingsregime af prednison, henholdsvis 4 023,5 mg og 5 389,5 mg.

Tabel 4: Effekteresultater for studie WA28119

	Placebo + 26 ugers nedtrapnings-regime af prednison N=50	Placebo + 52 ugers nedtrapnings-regime af prednison N=51	Tocilizumab 162 mg SC ugentligt + 26 ugers nedtrapnings-regime af prednison N=100	Tocilizumab 162 mg SC hver anden uge + 26 ugers nedtrapnings-regime af prednison N=49
<b>Primært endepunkt</b>				
****Vedvarende remission (Tocilizumab grupper vs Placebo+26)				
Respondenter ved uge 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53.1%)
Ujusteret forskel i proportioner (99.5% konfidensinterval)	N/A	N/A	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46 ; 65,66)
<b>Vigtigste sekundære endepunkt</b>				
Vedvarende remission (Tocilizumab grupper vs Placebo+52)				
Respondenter ved uge 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53.1%)
Ikke justeret forskel i proportioner (99.5% konfidensinterval)	N/A	N/A	38,35%* (17,89 ; 58,81)	35,41%** (10,41 ; 60,41)
<b>Andre sekundære endepunkter</b>				
Tid til første GCA flare <sup>1</sup> (Tocilizumab grupper vs Placebo+26) <i>Hazard ratio</i> (99% konfidensinterval)	N/A	NA	0,23* (0,11; 0,46)	0,28* (0,12; 0,66)
Tid til første GCA flare <sup>1</sup> (Tocilizumab grupper vs Placebo+52) <i>Hazard ratio</i> (99% konfidensinterval)	N/A	NA	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tid til første GCA flare <sup>1</sup> (Recidive patienter; Tocilizumab grupper vs Placebo +26) <i>Hazard ratio</i> (99% konfidensinterval)	N/A	NA	0,23*** (0,09;0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tid til første GCA flare <sup>1</sup> (Recidive patienter; Tocilizumab grupper vs Placebo + 52) <i>Hazard ratio</i> (99% konfidensinterval)	N/A	NA	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Tid til første GCA flare <sup>1</sup> (Patienter med nyopstået sygdom; Tocilizumab grupper vs Placebo +26) <i>Hazard ratio</i> (99% konfidensinterval)	N/A	NA	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Tid til første GCA flare <sup>1</sup> (Patienter med nyopstået sygdom; Tocilizumab grupper vs Placebo + 52) <i>Hazard ratio</i> (99% konfidensinterval)	N/A	NA	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Kumulativ glukokortikoid dosis (mg)				
Median ved uge 52 (Tocilizumab grupper vs Placebo +26 <sup>2</sup> )	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
Median ved uge 52 (Tocilizumab grupper vs Placebo +52 <sup>2</sup> )	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*

	Placebo + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=50	Placebo + 52 ugers nedtrappingsregime af prednison N=51	Tocilizumab 162mg SC ugentligt + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=100	Tocilizumab 162 mg SC hver anden uge + 26 ugers nedtrappingsregime af prednison N=49
<b>Eksploratoriske endepunkter</b>				
Årlig relaps hyppighed, uge 52 <sup>§</sup>	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/t** – Kræver stigning i prednison dosis

**Remission: udeblivelse af flare og normalisering af CRP**

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

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

<sup>2</sup> p-værdier bestemt ud fra en Van Elteren-analyse for ikke-parametriske data

<sup>§</sup> statistiske analyser er ikke blevet udført

N/A= ikke relevant

### Resultater for livskvalitet

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

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

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

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

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

### Klinisk virkning

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

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

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

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

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

Studie IV undersøgte 1 220 patienter, som havde responderet klinisk utilstrækkeligt på deres hidtidige reumatologiske behandling, herunder en eller flere DMARDs. Der blev givet doser på 8 mg/kg tocilizumab eller placebo hver 4. uge i kombination med stabil dosis DMARDs.

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

### Klinisk respons

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

Behandlingseffekten var den samme, uafhængig af reumafaktor status, 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 i uge 104, sammenlignet med 48 % i uge 52 og 33 % i uge 24.

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

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

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Methotrexat

PBO -Placebo

DMARD - Sygdomsmodificerende antireumatisk middel

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

\*\*\* -  $p < 0,0001$ , tocilizumab 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 på patienter, der havde utilstrækkeligt respons på MTX, blev hæmningen af strukturel ledbeskadigelse vurderet radiografisk. Hæmningen blev udtrykt som en ændring i modificeret Sharp score og dets komponenter, erosions-score og ledspalteforsnævrings-score. Der blev vist hæmning af strukturel ledbeskadigelse med signifikant mindre radiografisk progression hos de patienter, som fik tocilizumab, sammenlignet med kontrolgruppen (tabel 6).

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

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

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

PBO - Placebo

MTX - Methotrexat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Ledspalteforsnævring

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

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

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

#### Effekten på sundhed og livskvalitet

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

#### Hæmoglobinkoncentrationer

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

#### Tocilizumab versus adalimumab i monoterapi

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

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

Tabel 7: Effektræsultater for studie VI (WA19924)

	Adalimumab + placebo (intravenøs) N = 162	Tocilizumab + placebo (subkutan) N = 163	p-værdi <sup>(a)</sup>
<b>Primært endepunkt – gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> til uge 24</b>			
<b>DAS28 (justeret gennemsnit)</b>	-1,8	-3,3	
<b>Forskel i justeret gennemsnit (95% konfidensinterval)</b>	-1,5 (-1,8; -1,1)		<b>&lt;0,0001</b>
<b>Sekundære endepunkter - procent respondenter ved uge 24 <sup>(b)</sup></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

<sup>a</sup>p-værdien er justeret for lokalisering og varighed af reumatoid artrit for alle endepunkter og desuden for *baseline*-værdier for alle kontinuerlige endepunkter.

<sup>b</sup>Ikke-responderer: der ekstrapoleres for manglende data. Multiplicitet er kontrolleret ved brug af Bonferroni-Holm-procedure.

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

### RA

#### Intravenøs anvendelse

Tocilizumabs farmakokinetik blev bestemt ved en populationsfarmakokinetisk analyse af en database, som omfattede 3 552 patienter med reumatoid artrit, som fik af 4 eller 8 mg/kg Tocilizumab som i.v.-

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

Følgende parametre (ventede middelværdi  $\pm$  SD) blev beregnet for en dosis på 8 mg/kg tocilizumab hver 4. uge: Arealet under kurven ved *steady-state* (AUC) =  $38\ 000 \pm 13\ 000$  timer- $\mu\text{g}/\text{mL}$ , trough-koncentration ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  og maksimumkoncentration ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Akkumulationsratioer for AUC og  $C_{\max}$  var små, hhv. 1,32 og 1,09. Akkumulationsratioen var højere for  $C_{\min}$  (2,49), hvilket var forventet på grund af bidraget fra den non-lineære clearance ved lavere koncentrationer. *Steady-state* for  $C_{\max}$  blev nået efter første indgift, mens *steady-state* for AUC og  $C_{\min}$  blev nået efter hhv. 8 og 20 uger. AUC,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  for Tocilizumab steg med øget legemsvægt. Ved legemsvægt  $\geq 100$  kg var den forventede gennemsnitlige ( $\pm$  SD) *steady-state*-AUC,  $-C_{\min}$  og  $-C_{\max}$  for tocilizumab hhv.  $50\ 000 \pm 16\ 800$   $\mu\text{g}\cdot\text{timer}/\text{mL}$ ,  $24,4 \pm 17,5$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  og  $226 \pm 50,3$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ , hvilket er højere end de gennemsnitlige eksponeringsværdier for patientpopulationen (dvs. alle legemsvægte) rapporteret ovenfor. Dosis-responskurven for tocilizumab flader ud ved højere eksponering, hvilket resulterer i mindre effektgevinst for hver trinvis forøgelse af tocilizumab-koncentrationen, således at klinisk relevante stigninger i effekt ikke blev vist hos patienter, som blev behandlet med  $> 800$  mg tocilizumab. Tocilizumab doser over 800 mg per infusion anbefales derfor ikke (se pkt 4.2).

#### Fordeling

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

#### Elimination

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

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

#### Linearitet

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

#### Subkutan anvendelse

Tocilizumabs farmakokinetik blev bestemt ved en populationsfarmakokinetisk analyse af en database, som omfattede 3 552 RA-patienter behandlet med 162 mg subkutan ugentligt, 162 mg subkutan hver anden uge eller 4 eller 8 mg/kg intravenøst hver 4. uge i 24 uger.

Tocilizumabs farmakokinetiske parametre ændredes ikke over tid. Ved dosering med 162 mg ugentligt var det beregnede gennemsnitlige ( $\pm$ SD) *steady-state* AUC<sub>1uge</sub>,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  for tocilizumab henholdsvis  $7\ 970 \pm 3\ 432$   $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{mL}$ ;  $43,0 \pm 19,8$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  og  $49,8 \pm 21,0$   $\mu\text{g}/\text{L}$ . Akkumuleringsratio for AUC,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  var henholdsvis 6,32; 6,30 og 5,27. *Steady-state* for AUC,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  blev nået efter 12 uger.

Ved dosering med 162 mg hver anden uge var det beregnede gennemsnitlige ( $\pm$ SD) *steady-state* AUC<sub>2uger</sub>,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  for tocilizumab henholdsvis  $3\ 430 \pm 2\ 660$   $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{mL}$ ,  $5,7 \pm 6,8$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  og  $13,2 \pm 8,8$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ . 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 koncentrationsafhængige tilsyneladende  $t_{1/2}$  ved *steady-state* op til 12 dage for 162 mg ugentligt og 5 dage for 162 mg hver anden uge hos patienter med RA.

### sJIA

#### Subkutan anvendelse

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

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

*Tabel 8: Forventet gennemsnit  $\pm$  standardafvigelser på farmakokinetiske parametre ved steady-state efter subkutan dosering til sJIA patienter*

<b>Tocilizumab farmakokinetisk parameter</b>	<b>162 mg hver uge <math>\geq 30</math> kg</b>	<b>162 mg hver 2. uge, under 30 kg</b>
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
$C_{min}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
$C_{gennemsnit}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Akkumulering $C_{max}$	3,66	1,88
Akkumulering $C_{min}$	4,39	3,21
Akkumulering $C_{gennemsnit}$ eller $AUC_{\tau^*}$	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 patienter med sJIA var det centrale fordelingsvolumen 1,87 l og det perifere fordelingsvolumen 2,14 l. Det resulterede i et fordelingsvolumen ved *steady-state* på 4,01 l.

### Elimination

Den totale clearance for tocilizumab var koncentrationsafhængig og er summen af den lineære og den non-lineære clearance. Den lineære clearance blev estimeret som en parameter i den populationsfarmakokinetiske analyse og var 5,7 ml/time hos pædiatriske patienter med sJIA. Efter subkutan administration er den effektive  $t_{1/2}$  af tocilizumab hos sJIA-patienter op til 14 dage for både doseringsregimet 162 mg hver uge og doseringsregimet 162 mg hver 2. uge under et doseringsinterval ved *steady-state*.

## pJIA

### Subkutan anvendelse

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

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

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

\* $\tau$  = 2 eller 3 uger for de to subkutane regimer

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

### Absorption

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

### Fordeling

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

### Elimination

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

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

## GCA

### Subkutan anvendelse

Farmakokinetiske af tocilizumab hos GCA-patienter blev bestemt under anvendelse af en populations- farmakokinetiske -model fra et analysedatasæt bestående af 149 GCA

patienter behandlet med 162 mg subkutan hver uge eller 162 mg subkutan hver anden uge. Den udviklede model havde samme struktur som den tidligere udviklede farmakokinetiske-model baseret på data fra reumatoid artrit patienter (se tabel 10).

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

Tocilizumab farmakokinetiske parametre	Subkutan	
	162 mg hver anden uge	162 mg ugentligt
C <sub>max</sub> (µg/mL)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C <sub>trough</sub> (µg/mL)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C <sub>gennemsnit</sub> (µg/mL)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Akkumulering C <sub>max</sub>	2,18	8,88
Akkumulering C <sub>trough</sub>	5,61	9,59
Akkumulering C <sub>gennemsnit</sub> eller AUC <sub>τ</sub> *	2,81	10,91

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

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

Baseret på den aktuelle karakterisering af farmakokinetik, er tocilizumab *trough*-koncentration, ved *steady-state* 50 % højere i denne population i forhold til gennemsnitskoncentrationer i et stort datasæt fra reumatoid artrit-populationen. Disse forskelle opstår på grund af ukendte årsager.

Farmakokinetiske-forskelle ledsages ikke af markante forskelle i farmadynamiske-parametre, og den kliniske relevans er derfor ukendt.

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

#### Absorption

Efter subkutan dosering hos GCA-patienter var halveringstiden t<sub>½</sub> for absorptionen på omkring 4 dage. Biotilgængeligheden for subkutan-formuleringen var 0,8. Medianværdierne for T<sub>max</sub> var 3 dage efter ugentlig dosis tocilizumab og 4,5 dage efter tocilizumab dosis administreret hver anden uge.

#### Fordeling

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

#### Elimination

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

Ved *steady-state* hos GCA-patienter varierede den effektive t<sub>½</sub> for Tocilizumab mellem 18,3 og 18,9 dage for 162 mg ugentligt regime og mellem 4,2 og 7,9 dage for 162 mg administreret hver anden uge

regimet. Ved høje serumkoncentrationer, når den samlede clearance af tocilizumab domineres af lineær clearance, blev en effektiv  $t_{1/2}$  på ca. 32 dage afledt af populationsparameter estimaterne.

#### Specielle populationer

*Nedsat nyrefunktion:* Der er ikke gennemført formelle studier vedrørende virkningen af nedsat nyrefunktion på tocilizumab farmakokinetik. De fleste patienter i reumatoid artrit og GCA-studierne havde ud fra populationsfarmakokinetiske analyse normal eller let nedsat nyrefunktion. Let nedsat nyrefunktion (estimeret creatininclearance baseret på Cockcroft-Gault formelen) påvirkede ikke tocilizumabs farmakokinetik.

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

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

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

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

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

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

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

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



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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

L-arginin  
L-histidin  
L-mælkesyre  
Natriumchlorid  
Polysorbat 80  
Saltsyre (E507) og/eller natriumhydroxid (E524) til pH-justering  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

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

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C–8 °C). Må ikke nedfryses.  
Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

En enkelt fyldt pen kan opbevares ved temperaturer op til maksimum 25 °C i en enkelt periode i op til 14 dage. Den fyldte pen skal beskyttes mod lys og kasseres, hvis den ikke bruges inden for 14-dages perioden.

### **6.6 Emballagetype og pakningsstørrelser**

0,9 ml opløsning i en fyldt sprøjte (type 1 glas) med en påsat rustfri kanylen med en latexfri kanylenhætte, en stempelprop (bromobutyl gummi) indeholdende 162 mg Tyenne samlet i en fyldt pen.

Pakningsstørrelser: 1 og 4 fyldte penne og multipakninger indeholdende 12 (3 pakninger af 4) fyldte penne.

**Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.**

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Tyenne leveres i en fyldt pen til engangsbrug. Når den fyldte pen er taget ud af køleskabet, skal den fyldte pen hvile i mindst 45 minutter for at opnå stuetemperatur, før Tyenne injiceres. Pennen må ikke rystes.

Når hættten er taget af, skal injektionen startes straks for at forhindre, at medicinen tørrer ud og blokerer kanylen. Hvis den fyldte pen ikke anvendes straks efter fjernelse af hættten, skal du kassere den i en punktur-resistent affaldsbeholder og bruge en ny fyldt pen.

Hvis den orange stempelstang ikke bevæger sig efter have trykket på aktiveringsknappen, skal du kassere den fyldte pen i en punktur-resistent affaldsbeholder. Forsøg **ikke** at genbruge den fyldte pen. Gentag ikke injektionen med en anden fyldt pen. Ring til din læge for at få hjælp.

Brug ikke medicinen, hvis den er uklar eller indeholder partikler, er en anden farve end farveløs eller lysegul, eller hvis en del af den fyldte pen ser beskadiget ud.

Udførlige instruktioner i administrationen af Tyenne i fyldt pen findes i indlægssedlen.

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

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener-Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe  
Tyskland

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1754/010  
EU/1/23/1754/011  
EU/1/23/1754/012

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: {DD måned ÅÅÅÅ}>  
Dato for seneste fornyelse: {DD måned ÅÅÅÅ}>

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG> FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) 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

Merck Serono S.A.  
Chemin du Fenil, Zone Industrielle B  
1804 Corsier-sur-Vevey  
Schweiz

### Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstrasse 36  
8055 Graz  
Østrig

## **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 en undervisningspakke, som dækker de terapeutiske indikationer RA, sJIA, pJIA og GCA, til alle læger, som forventes at skulle udskrive/anvende Tyenne. Undervisningspakken skal indeholde følgende:

- Informationsmateriale til lægen
- Informationsmateriale til sygeplejersken
- Informationsmateriale til patienten

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal forud for distribution af undervisningspakken blive enig med den kompetente nationale myndighed om indholdet og formatet af undervisningsmaterialet samt en kommunikationsplan (inklusive distributionsmetoder).

Informationsmaterialet til lægen skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Reference til produktresumé (fx link til EMA's hjemmeside)
- Dosisberegning (RA-, sJIA- og pJIA-patienter), fremstilling af infusionen og infusionshastigheden
- Risikoen for alvorlige infektioner
  - Produktet skal ikke administreres til patienter med aktiv infektion eller mistanke om infektion
  - Produktet kan mindske tegn og symptomer på en akut infektion og derved forsinke diagnosen
- Risikoen for levertoksicitet
  - Der skal udvises forsigtighed, hvis det overvejes at påbegynde behandling med tocilizumab hos patienter med ALAT eller ASAT, der er forhøjet til > 1,5 gange øvre normalgrænse. Behandlingen bør ikke anvendes til patienter med forhøjet ALAT eller ASAT, der er > 5 gange øvre normalgrænse.
  - Hos patienter med reumatoid arthritis, 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. De anbefalede dosisændringer samt seponering af behandling med Tyenne baseret på aminotransferaser skal være i overensstemmelse med produktresuméets pkt. 4.2.
- Risiko for gastrointestinale perforationer, specielt hos patienter, der tidligere har oplevet diverticulitis eller blødninger i mave-tarmkanalen
- Detaljer om rapportering af alvorlige bivirkninger
- Informationsmaterialet til patienten (skal gives til patienten af sundhedspersonalet)
- Vejledning til diagnosticering af makrofag-aktiveringssyndrom hos sJIA-patienter
- Anbefalinger vedrørende afbrydelse af dosering hos sJIA- og pJIA-patienter

Informationsmaterialet til sygeplejerskerne skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Forebyggelse af medicinske fejl og injektions/infusionsrelaterede reaktioner
  - Fremstilling af injektionen/infusionen
  - Infusionshastighed
- Monitorering af injektions-/infusionsrelaterede reaktioner hos patienten
- Detaljer om rapportering af alvorlige bivirkninger

Informationsmaterialet til patienten skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Indlægsseddel (med brugsanvisning for subkutan anvendelse) (f.eks. link til EMAs hjemmeside)
- Patientkort
  - til at gøre opmærksom på risikoen for at få infektioner, som kan blive alvorlige, hvis de ikke behandles. Desuden skal der gøres opmærksom på, at tidligere infektioner kan blusse op igen.
  - til at gøre opmærksom på risikoen for at patienter, som får Tyenne, kan udvikle komplikationer til diverticulitis, og at disse komplikationer kan blive alvorlige, hvis de ikke behandles.
  - til at gøre opmærksom på risikoen for at patienter, som får Tyenne, kan udvikle alvorlige leverskader. Patienterne skal monitoreres for leverfunktion. Patienterne skal gøres opmærksom på at kontakte lægen straks, hvis de oplever nogen tegn og symptomer på levertoksicitet inklusive træthed, mavesmerter og gulsot.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**HÆTTEGLAS KARTON (MED BLUE BOX)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tyenne 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**

L-arginin, L-histidin, L-mælkesyre, natriumchlorid, polysorbat 80, E507 og/eller E524, vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
80 mg/4 ml  
1 hætteglas á 4 ml

200 mg/10 ml  
1 hætteglas á 10 ml

400 mg/20 ml  
1 hætteglas á 20 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs infusion efter fortynding.  
Det fortyndede præparat skal bruges omgående.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener-Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1754/001  
EU/1/23/1754/003  
EU/1/23/1754/005

**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**

PC {nummer}  
SN {nummer}

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**HÆTTEGLAS KARTON (MED BLUE BOX) Multipakning**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tyenne 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**

L-arginin, L-histidin, L-mælkesyre, natriumchlorid, polysorbat 80, E507 og/eller E524, vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
80 mg/4 ml  
Multipakning: 4 (4 pakninger á 1) hætteglas á 4 ml

200 mg/10 ml  
Multipakning: 4 (4 pakninger á 1) hætteglas á 4 ml

400 mg/20 ml  
Multipakning: 4 (4 pakninger á 1) hætteglas á 4 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs infusion efter fortynding.  
Det fortyndede præparat skal bruges omgående.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener-Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1754/002  
EU/1/23/1754/004  
EU/1/23/1754/006

**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**

PC {nummer}  
SN {nummer}

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**HÆTTEGLAS KARTON (MED BLUE BOX) Multipakning**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tyenne 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**

L-arginin, L-histidin, L-mælkesyre, natriumchlorid, polysorbat 80, E507 og/eller E524, vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

80 mg/4 ml

1 hætteglas á 4 ml. Komponent i en multipakning, kan ikke sælges separat.

200 mg/10 ml

1 hætteglas á 10 ml. Komponent i en multipakning, kan ikke sælges separat

400 mg/20 ml

1 hætteglas á 20 ml. Komponent i en multipakning, kan ikke sælges separat

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs infusion efter fortynding.  
Det fortyndede præparat skal bruges omgående.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener-Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1754/002  
EU/1/23/1754/004  
EU/1/23/1754/006

**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**

PC {nummer}  
SN {nummer}

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tyenne 20 mg/ml sterilt koncentrat  
tocilizumab  
i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**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**

**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tyenne 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**

L-arginin, L-histidin, L-mælkesyre, natriumchlorid, polysorbat 80, E507 og/eller E524, vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte  
4 fyldte injektionssprøjter  
12 fyldte injektionssprøjter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Subkutan anvendelse  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
En fyldt injektionssprøjte kan opbevares i en enkelt periode i op til 14 dage ved eller under 25 °C.  
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener-Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1754/007  
EU/1/23/1754/008  
EU/1/23/1754/009

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tyenne 162 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC {nummer}  
SN {nummer}



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tyenne 162 mg injektion  
tocilizumab  
s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

162 mg

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**FYLDT PEN KARTON (MED BLUE BOX)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tyenne 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**

L-arginin, L-histidin, L-mælkesyre, natriumchlorid, polysorbat 80, E507 og/eller E524, vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske opløsning i fyldt pen

1 fyldt pen  
4 fyldte penne

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Subkutan anvendelse  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
En fyldt pen kan opbevares i en enkelt periode i op til 14 dage ved eller under 25 °C.  
Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener-Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1754/010  
EU/1/23/1754/011

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tyenne 162 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC {nummer}  
SN {nummer}

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**FYLDT PEN KARTON (MED BLUE BOX) - multipakning**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tyenne 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**

L-arginin, L-histidin, L-mælkesyre, natriumchlorid, polysorbat 80, E507 og/eller E524, vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske opløsning i fyldt pen

Multipakning: 12 (3 pakninger á 4) fyldte penne

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Subkutan anvendelse  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
En fyldt pen kan opbevares i en enkelt periode i op til 14 dage ved eller under 25 °C.  
Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener-Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1754/012

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tyenne 162 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC {nummer}  
SN {nummer}

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**FYLDT PEN KARTON (MED BLUE BOX) - multipakning**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tyenne 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**

L-arginin, L-histidin, L-mælkesyre, natriumchlorid, polysorbat 80, E507 og/eller E524, vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske opløsning i fyldt pen

4 fyldte penne. Komponent i en multipakning, kan ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Subkutan anvendelse  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
En fyldt pen kan opbevares i en enkelt periode i op til 14 dage ved eller under 25 °C.  
Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener-Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1754/012

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tyenne 162 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC {nummer}  
SN {nummer}

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER TIL FYLDT PEN**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tyenne 162 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen  
tocilizumab

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

s.c.



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL FYLDT PEN**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tyenne 162 mg injektion  
tocilizumab  
s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

162 mg

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Tyenne 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 afsnit 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 afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

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

#### 1. Virkning og anvendelse

Tyenne indeholder det aktive stof tocilizumab, som er et protein fremstillet ud fra specifikke immune celler (monoklonalt antistof), som blokerer virkningen af et specielt protein (cytokin), som kaldes interleukin-6. Proteinet er involveret i betændelsesprocesser i kroppen. Ved at blokere disse processer, kan betændelsen (inflammationen) i kroppen nedsættes.

Tyenne nedsætter symptomer som f.eks. smerter og hævelse i dine led og kan medvirke til, at du nemmere kan udføre dine daglige opgaver. Tyenne har vist sig at kunne forsinke skaden på brusk og knogler i leddene, som sygdommen forårsager, samt forbedre din evne til at udføre normale daglige aktiviteter.

- **Tyenne anvendes til at behandle voksne** patienter med moderat til svær **aktiv leddegigt (RA)** (en autoimmun sygdom), hos hvem tidligere behandling ikke har virket godt nok. Tyenne gives normalt sammen med methotrexat. Tyenne kan dog også gives alene, hvis din læge mener, at methotrexat ikke egner sig til dig.
- Tyenne kan også anvendes til at behandle svær, aktiv og fremadskridende leddegigt, hvis du ikke tidligere er blevet behandlet med methotrexat.
- **Tyenne anvendes til at behandle børn med systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA).** Tyenne anvendes til børn, som er 2 år eller ældre, med **aktiv sJIA**. sJIA er en inflammatorisk (betændelseslignende)-sygdom, som forårsager smerte og hævelse i et eller flere led samt feber og udslæt. Tyenne anvendes til at lindre symptomerne på sJIA og kan gives i kombination med methotrexat eller alene.

- **Tyenne anvendes til at behandle børn med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA).** Tyenne anvendes til børn, som er 2 år eller ældre, med **aktiv pJIA**. pJIA er en inflammatorisk (betændelseslignende)-sygdom, som forårsager smerte og hævelse i et eller flere led. Tyenne anvendes til at lindre symptomerne på pJIA og kan gives i kombination med methotrexat eller alene.
- **Tyenne anvendes til at behandle voksne og børn som er 2 år eller ældre** med svær eller livstruende **cytokinfrigivelsessyndrom**. Cytokinfrigivelsessyndrom er en bivirkning, der ses ved kimærisk antigenreceptor (CAR) T-celle behandling, som bruges til at behandle visse typer af kræft.
- **Tyenne bruges til at behandle voksne** med coronavirussygdom 2019 (COVID-19), som får systemiske kortikosteroider og har behov for supplerende ilt eller mekanisk ventilering.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at få Tyenne

### Du må ikke få Tyenne:

- hvis du er **allergisk** over for tocilizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).
- hvis du har en aktiv, alvorlig infektion.

Hvis noget af det ovenstående passer på dig, skal du fortælle det til den læge eller den sygeplejerske, som giver dig infusionen.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Tyenne.

- Hvis du får **allergiske reaktioner** som f.eks. trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, svær svimmelhed eller omtågethed, hævede læber eller udslæt under eller efter infusionen, **skal du omgående fortælle det til din læge**.
- Hvis du har en **infektion**, uanset hvilken, herunder infektioner af kort eller lang varighed, eller hvis du tit får infektioner. **Fortæl det omgående til din læge**, hvis du føler dig utilpas. Tyenne kan nedsætte kroppens evne til at bekæmpe infektioner og kan forværre en eksisterende infektion eller øge risikoen for at få en ny infektion.
- Hvis du har haft **tuberkulose**, skal du fortælle det til din læge. Din læge vil undersøge dig for symptomer på tuberkulose, før du begynder behandlingen med Tyenne. 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 (diverticulitis)**, skal du fortælle det til din læge. Symptomerne kan være mavesmerter og uforklarlige ændringer i afføringsmønster med feber.
- Hvis du har en **leversygdom**, skal du fortælle det til lægen. Lægen vil måske tage en blodprøve for at undersøge din leverfunktion.
- **Hvis du eller dit barn er blevet vaccineret for nylig** (både børn og voksne) eller planlægger at blive det, skal du fortælle det til lægen. Alle patienter, især børn, bør forud for påbegyndelse af Tyenne-behandling bringes ajour med alle vaccinationer, medmindre akut behandling er påkrævet. Visse typer af vacciner må ikke gives samtidig med, at du får Tyenne.
- Fortæl det til din læge, hvis du har **kræft**. Lægen vil tage stilling til, om du stadig kan behandles med Tyenne.

- Fortæl det til din læge, hvis du har tegn på, at du kan udvikle **hjerter-kar-sygdomme**, som f.eks. forhøjet blodtryk eller forhøjet kolesterol. Disse faktorer skal kontrolleres under behandlingen med Tyenne.
- Hvis du har problemer med din **nyrefunktion**, vil din læge følge dig.
- Hvis du har **vedvarende hovedpine**.

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

### **Børn og unge**

Tyenne er ikke anbefalet til brug 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 Tyenne.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Tyenne**

Fortæl det altid til lægen, hvis du (eller dit barn, hvis det er patienten) tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også medicin, som er købt uden recept. Tyenne kan påvirke virkningen af nogle typer medicin, og det kan blive nødvendigt at ændre deres dosis. Hvis du bruger medicin, som indeholder et af følgende aktive stoffer, **skal du fortælle det til lægen**:

- methylprednisolon eller dexamethason, som bruges til at reducere betændelse (inflammation)
- simvastatin eller atorvastatin, som bruges til at nedsætte kolesterolniveauet
- calciumantagonist, f. eks. amlodipin, som bruges til at behandle for højt 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

Se ovenstående afsnit ”Advarsler og forsigtighedsregler” vedrørende vaccinationer.

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

### **Graviditet og amning**

Tyenne må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Fortæl det til din læge, hvis du er gravid, måske er gravid eller planlægger at blive gravid.

Hvis du er i den fødedygtige alder, skal du bruge sikker prævention, så længe du bruger Tyenne og i op til 3 måneder efter behandlingen.

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

Tilgængelige data tyder ikke på, at frugtbarheden påvirkes under denne behandling.

### **Trafik- og arbejdsikkerhed**

Denne medicin kan forårsage svimmelhed. Hvis du føler dig svimmel, skal du lade være med at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **Tyenne indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder 0,24 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. ml. Dette svarer til 0,012% af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Tyenne fortyndes dog i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) eller 4,5 mg/ml (0,45%) infusionsvæske, opløsning. Dette bør tages i betragtning til patienter på en kontrolleret natriumdiæt.

### **3. Sådan får du Tyenne**

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

Du vil få Tyenne **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 Tyenne er 8 mg pr. kg kropsvægt. Afhængig af, hvordan du reagerer, vil din læge måske nedsætte dosis til 4 mg/kg og om nødvendigt hæve den igen til 8 mg/kg.

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

#### **Børn med sJIA (2 år og ældre)**

Den normale dosis Tyenne afhænger af din vægt.

- Hvis du vejer mindre end 30 kg er dosis 12 mg pr. kg kropsvægt.
- Hvis du vejer 30 kg eller mere, er dosis 8 mg pr. kg kropsvægt

Dosis beregnes ved hver administration på baggrund af din vægt.

Børn med sJIA vil få Tyenne én gang hver 2. uge gennem et drop i en vene (intravenøs infusion). Infusionen tager én time.

#### **Børn med pJIA (2 år og ældre)**

Den normale dosis Tyenne afhænger af din vægt.

- Hvis du vejer mindre end 30 kg, er dosis 10 mg pr. kg kropsvægt
- Hvis du vejer 30 kg eller mere, er dosis 8 mg pr. kg kropsvægt

Dosis beregnes ved hver administration på baggrund af din vægt.

Børn med pJIA vil få Tyenne én gang hver 4. uge gennem et drop (intravenøs infusion). Infusionen tager én time.

#### **Patienter med cytokinfrigivelsessyndrom**

Den normale dosis Tyenne 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.

Tyenne kan gives alene eller sammen med kortikosteroider.

#### **Patienter med COVID-19**

Den sædvanlige dosis Tyenne er 8 mg for hvert kg kropsvægt. Det kan være nødvendigt med en anden dosis.

#### **Hvis du har fået for meget Tyenne**

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

#### **Hvis du har glemt at få Tyenne**

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

#### **Hvis du holder op med at få Tyenne**

Du bør ikke stoppe med at få Tyenne uden først at have talt 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, at du har fået sidste dosis Tyenne.

**Alvorlige bivirkninger**, fortæl det straks til lægen.

*Disse er almindelige og forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter*

**Allergiske reaktioner** under eller efter infusion:

- problemer med at trække vejret, trykken for brystet og svimmelhed
- udslæt, kløe, nældefeber, hævelse af læber, tunge eller ansigt

Hvis du bemærker nogle af de ovenstående symptomer, kontakt **omgående** lægen

**Tegn på alvorlige infektioner:**

- feber og kulderystelser
- blister i munden eller på huden
- ondt i maven

**Tegn og symptomer på leverskader:**

*Forekommer hos op til 1 ud af 1 000 patienter*

- træthed
- mavesmerter
- gulsot (gulfarvning af hud eller øjne)

Hvis du får nogen af disse symptomer, skal du fortælle det til lægen **så snart som muligt**.

**Meget almindelige bivirkninger:**

*Forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter*

- luftvejsinfektioner i de øvre luftveje med typiske symptomer som f.eks. hoste, stoppet næse, løbende næse, ondt i halsen og hovedpine
- højt indhold af fedt (kolesterol) i blodet

**Almindelige bivirkninger:**

*Forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter*

- lungebetændelse (pneumoni)
- helvedesild (herpes zoster)
- forkølelsessår (oral herpes simplex), blistre
- hudinfektioner (cellulitis) nogle gange med feber og kulderystelser
- udslæt og kløe, nældefeber
- overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner)
- infektion i øjnene
- hovedpine, svimmelhed, højt blodtryk
- sår i munden, mavesmerter
- væskeophobning (ødem) i benene, vægtøgning
- hoste, åndenød
- lavt antal hvide blodlegemer i blodprøverne (neutropeni, leukopeni)
- unormale leverprøver (forhøjede aminotransferaser)
- forhøjet bilirubin vist ved blodprøver
- lavt niveau af fibrinogen i blodet (et protein, der gør, at blodet størkner)

**Ikke almindelige bivirkninger:**

Forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter

- betændelse i udposning i mave-tarmkanalen (som viser sig ved feber, kvalme, diarré, forstoppelse eller mavesmerter)
- røde hævede (betændte) områder i munden
- højt fedtindhold i blodet (triglycerider)
- mavesår
- nyresten
- nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlen (nedsat stofskifte)

**Sjældne bivirkninger:**

Forekommer hos op til 1 ud af 1 000 patienter

- Stevens-Johnsons syndrom (hududslæt, som kan medføre voldsomme blærer og afskalning af huden)
- dødelig allergisk reaktion (anafylaksi [dødelig])
- leverbetændelse (hepatitis), gulsot

**Meget sjældne bivirkninger:**

Forekommer hos op til 1 ud af 10 000 patienter

- lavt antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader vist ved blodprøver
- leversvigt

**Børn med systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)**

Generelt svarede bivirkningerne hos sJIA-patienter til de typer af bivirkninger, som ses hos voksne patienter med leddegigt. Dog blev følgende bivirkninger set hyppigere: infektion i næse og hals, diarré, nedsat antal hvide blodlegemer og forhøjede leverenzymmer.

**Børn med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)**

Generelt svarede bivirkningerne hos pJIA-patienter til de typer af bivirkninger, som ses hos voksne patienter med leddegigt. Dog blev følgende bivirkninger set hyppigere: infektion i næse og hals, hovedpine, kvalme samt nedsat antal hvide blodlegemer.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*\\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

**5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.  
Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, som står på æsken.  
Opbevares i køleskab (2°C - 8°C). Må ikke nedfryses.  
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger****Tyenne indeholder:**

- Det aktive stof er 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 er L-arginin, L-histidin, L-mælkesyre, natriumchlorid, polysorbat 80, saltsyre (E507) og/eller natriumhydroxid (E524), vand til injektionsvæsker



Se ovenstående afsnit ”Tyenne indeholder natrium” vedrørende natrium.

#### **Udseende og pakningsstørrelser**

Tyenne er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Koncentratet er en klar og farveløs til lysegul væske.

Tyenne leveres i hætteglas indeholdende 4 ml, 10 ml og 20 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Hver pakning indeholder 1 hætteglas og multipakninger indeholder 4 (4 pakninger á 1) hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener-Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe  
Tyskland

#### **Fremstiller**

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstrasse 36  
8055 Graz  
Østrig

#### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

#### **Andre informationskilder**

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

<----->

## Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

### Instrukser for fortynding før indgivelse

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

### Voksne patienter med reumatoid artrit, COVID-19 samt voksne patienter med cytokinfrigivelsessyndrom $\geq 30$ kg

Det volumen, som svarer til det volumen Tyenne-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 %) eller 4,5 mg/ml (0,45%) injektionsvæske, opløsning. Det nødvendige volumen Tyenne-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- og pJIA-patienter og patienter med cytokinfrigivelsessyndrom $\geq 30$ kg

Et volumen, som svarer til det volumen Tyenne-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 %) eller 4,5 mg/ml (0,45%) injektionsvæske, opløsning. Det nødvendige volumen Tyenne-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 patienter med cytokinfrigivelsessyndrom $< 30$ kg

Et volumen, som svarer til det volumen Tyenne-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 %) eller 4,5 mg/ml (0,45%) injektionsvæske, opløsning. Det nødvendige volumen Tyenne-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 Tyenne-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%) eller 4,5 mg/ml (0,45%) injektionsvæske, opløsning. Det nødvendige volumen af Tyenne-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.

Tyenne er kun til engangsbrug.

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

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Tyenne 162 mg injektionsvæske, opløsning i en 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 afsnit 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, 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 afsnit 4.

Udover denne indlægsseddel får du udleveret et **patientkort**, som indeholder vigtige oplysninger om sikkerhed, som du skal være opmærksom på, før og under behandlingen med Tyenne.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

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

#### 1. Virkning og anvendelse

Tyenne indeholder det aktive stof tocilizumab, som er et protein fremstillet ud fra specifikke immune celler (monoklonalt antistof), som blokerer virkningen af et specielt protein (cytokin), som kaldes interleukin-6. Proteinet er involveret i betændelsesprocesser i kroppen. Ved at blokere disse processer, kan betændelsen (inflammationen) i kroppen nedsættes. Tyenne anvendes til at behandle:

- **voksne patienter med moderat til svær aktiv leddegigt** (en autoimmun sygdom), hos hvem tidligere behandling ikke har virket godt nok.
- **voksne patienter, med svær, aktiv og progressiv leddegigt**, som ikke tidligere har fået behandling med methotrexat.

Tyenne nedsætter symptomer på leddegigt, som f.eks. smerter og hævelse i dine led og kan medvirke til, at du nemmere kan udføre dine daglige opgaver. Tyenne har vist sig at kunne forsinke skaden på brusk og knogler i leddene, som sygdommen forårsager, samt forbedre din evne til at udføre normale daglige aktiviteter.

Tyenne gives normalt sammen med et andet lægemiddel for leddegigt, som kaldes methotrexat. Tyenne 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 (GCA)**, forårsaget af betændelse (inflammation) i kroppens største arterier, især dem, der leverer blod til hoved og hals. Symptomer omfatter hovedpine, træthed og smerter i kæben. Følgerne kan omfatte slagtilfælde og blindhed.

Tyenne kan reducere smerte og hævelse i arterierne og venerne i dit hoved, hals og arme.

GCA behandles ofte med lægemidler, som kaldes steroider. De er normalt effektive, men kan have bivirkninger, hvis de gives i høje doser i lang tid. Reduktion af steroiddosis kan også føre til en pludselig opblussen af kæmpecellet arteritis. Ved at tilføje Tyenne til behandlingen kan steroider bruges i kortere tid, mens man stadig kontrollerer sygdommen.

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

Tyenne anvendes til at lindre symptomerne på sJIA og kan gives i kombination med methotrexat eller alene.

- **børn og unge** med aktiv **polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)** som er **2 år eller ældre**. pJIA er en inflammations (betændelseslignende)-sygdom, som forårsager smerte og hævelse i et eller flere led.

Tyenne anvendes til at lindre symptomerne på pJIA og kan gives i kombination med methotrexat eller alene.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tyenne

### Du må ikke få Tyenne:

- hvis du eller dit barn eller det barn, som du passer, er allergisk over for tocilizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).
- hvis du eller dit barn eller det barn, som du passer, har en aktiv, alvorlig infektion.

Hvis noget af det ovenstående passer på dig, skal du fortælle det til lægen. Brug ikke Tyenne.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Tyenne.

- Hvis du oplever **allergiske reaktioner** som f.eks. trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, svær svimmelhed eller omtågethed, hævede læber, tunge eller ansigt, hudkløe, nældefeber eller udslæt under eller efter indsprøjtningen, **skal du omgående fortælle det til din læge**.
- Hvis du oplever allergiske reaktioner efter, at du har taget Tyenne, 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. Tyenne kan nedsætte kroppens evne til at bekæmpe infektioner og kan forværre en eksisterende infektion eller øge risikoen for at få en ny infektion.
- Hvis du har haft **tuberkulose**, skal du fortælle det til din læge. Din læge vil undersøge dig for symptomer på tuberkulose, før du begynder behandlingen med Tyenne. Hvis du får symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, væggtab, 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 være mavesmerter og uforklarlige ændringer i afføringsmønster med feber.
- Hvis du har en **leversygdom**, skal du fortælle det til lægen. Lægen vil måske tage en blodprøve for at undersøge din leverfunktion.

- **Hvis du er blevet vaccineret for nylig** eller planlægger at blive det, skal du fortælle det til lægen. Alle patienter bør, forud for påbegyndelse af Tyenne-behandling, bringes ajour med alle vaccinationer. Visse typer af vacciner må ikke gives samtidig med, at du får Tyenne.
- Fortæl det til din læge, hvis du har **kræft**. Lægen vil tage stilling til, om du stadig kan behandles med Tyenne.
- Fortæl det til din læge, hvis du har risikofaktorer for at udvikle **hjerter-kar-sygdomme**, som f.eks. forhøjet blodtryk eller forhøjet kolesterol. Disse faktorer skal kontrolleres under behandlingen med Tyenne.
- Hvis du har moderate eller svære problemer med din **nyrefunktion**, vil din læge følge dig.
- Hvis du har **vedvarende hovedpine**.

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

### **Børn og unge**

Tyenne fyldte injektionssprøjte er ikke anbefalet til brug til børn under 1 år.

Tyenne må ikke gives til børn med sJIA (systemisk juvenil idiopatisk artrit), 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 Tyenne.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Tyenne**

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Tyenne kan påvirke virkningen af nogle typer medicin, og det kan blive nødvendigt at ændre deres dosis. **Du skal fortælle det til lægen**, hvis du bruger medicin, som indeholder et af følgende aktive stoffer:

- methylprednisolon eller dexamethason, som bruges til at reducere betændelse (inflammation)
- simvastatin eller atorvastatin, som bruges til at nedsætte kolesterolniveauet
- calciumantagonist, f. eks. amlodipin, som bruges til at behandle for højt 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

Se ovenstående afsnit ”Advarsler og forsigtighedsregler” vedrørende vaccinationer.

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

### **Graviditet og amning**

Tyenne må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Fortæl det til din læge, hvis du er gravid, måske er gravid eller planlægger at blive gravid.

Hvis du er i den fødedygtige alder, skal du bruge sikker prævention, så længe du bruger Tyenne og i op til 3 måneder efter behandlingen.

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

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Denne medicin kan forårsage svimmelhed. Hvis du føler dig svimmel, skal du lade være med at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **Tyenne indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,9 ml dosis, dvs. i det væsentlige "natriumfri".

## **3. Sådan tager du Tyenne**

Brug altid medicinen præcis som lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken har fortalt dig. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du ikke er sikker.

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

### **Voksne med leddegigt eller GCA**

**Den anbefalede dosis** for leddegigt og GCA til voksne er 162 mg (indholdet i en fyldt injektionssprøjte), 1 gang om ugen.

### **Børn og unge med sJIA (1 år eller ældre)**

**Den anbefalede dosis af Tyenne afhænger af patientens vægt.**

- Hvis patienten vejer **mindre end 30 kg**: Dosis er 162 mg (indholdet i en fyldt injektionssprøjte) 1 gang hver anden uge.
- Hvis patienten vejer **30 kg eller derover**: Dosis er 162 mg (indholdet i en fyldt injektionssprøjte) 1 gang hver uge.

### **Børn og unge med pJIA (2 år og ældre)**

**Den anbefalede dosis af Tyenne afhænger af patientens vægt.**

- Hvis patienten vejer **mindre end 30 kg**: Dosis er 162 mg (indholdet i en fyldt injektionssprøjte) 1 gang hver tredje uge.
- Hvis patienten vejer **30 kg eller derover**: Dosis er 162 mg (indholdet i en fyldt injektionssprøjte) 1 gang hver anden uge.

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

Kontakt lægen, hvis du har spørgsmål til, hvordan du giver dig selv eller et barn, som du passer, en indsprøjtning. Du finder en detaljeret brugsvejledning i slutningen af denne indlægseddell.

### **Hvis du har fået for meget Tyenne**

Det er ikke sandsynligt, at du får for meget Tyenne, da det leveres i en fyldt injektionssprøjte. Hvis du er i tvivl, skal du tale med din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

### **Hvis en voksen med leddegigt eller GCA, eller et barn eller en ung med sJIA glemmer en dosis**

Det er meget vigtigt, at du tager Tyenne præcis, som lægen har foreskrevet. Hold øje med, hvornår du skal have næste dosis.

- Hvis du får Tyenne én gang om ugen og i løbet af ugen opdager, at du har glemt en dosis, skal du springe den dosis over og tage næste dosis til den planlagte tid.

- Hvis du får Tyenne hver anden uge og inden for en uge opdager, at du har glemt en dosis, skal du tage den glemte dosis med det samme og næste dosis til den planlagte tid.
- Hvis der er gået mere end en uge, før du opdager, at du har glemt en dosis, eller du bliver usikker på, hvornår du skal tage næste indsprøjtning, skal du kontakte din læge eller apotekspersonalet.

#### **Hvis et barn eller en ung med pJIA glemmer en dosis**

Det er meget vigtigt, at Tyenne tages præcis, som lægen har foreskrevet. Hold øje med hvornår du/dit barn skal have næste dosis.

- Hvis du inden for en uge opdager, at du/dit barn har glemt en dosis, skal den glemte dosis indsprøjtes så hurtigt som muligt, og den næste dosis til den planlagte tid.
- Hvis en dosis glemmes med en uge eller mere, eller du er usikker på, hvornår du/dit barn skal tage næste indsprøjtning, skal du kontakte din læge eller apotekspersonalet.

#### **Hvis du holder op med at få Tyenne**

Du bør ikke stoppe med at få Tyenne uden først at have talt med din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Der kan forekomme bivirkninger i op til 3 måneder efter, at du har fået sidste dosis Tyenne.

#### **Alvorlige bivirkninger, fortæl det straks til lægen.**

*Disse er almindelige og forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter*

#### **Allergiske reaktioner** under eller efter injektion:

- problemer med at trække vejret, trykken for brystet og svimmelhed
- udslæt, kløe, nældefeber, hævelse af læber, tunge eller ansigt

Hvis du bemærker nogle af de ovenstående symptomer, kontakt **omgående** lægen

#### **Tegn på alvorlige infektioner:**

- feber og kulderystelser
- blister i munden eller på huden
- ondt i maven

#### **Tegn og symptomer på leverskader:**

*Forekommer hos op til 1 ud af 1 000 patienter*

- træthed
- mavesmerter
- gulsot (gulfarvning af hud eller øjne)

Hvis du får nogen af disse symptomer, skal du fortælle det til lægen **så snart som muligt**.

#### **Meget almindelige bivirkninger:**

*Forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter*

- luftvejsinfektioner i de øvre luftveje med typiske symptomer som f.eks. hoste, stoppet næse, løbende næse, ondt i halsen og hovedpine
- højt indhold af fedt (kolesterol) i blodet
- reaktioner ved injektionsstedet

**Almindelige bivirkninger:**

*Forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter*

- lungebetændelse (pneumoni)
- helvedesild (herpes zoster)
- forkølelsessår (oral herpes simplex), blistre
- hudinfektioner (cellulitis) nogle gange med feber og kulderystelser
- udslæt og kløe, nældefeber
- overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner)
- infektion i øjnene
- hovedpine, svimmelhed, højt blodtryk
- sår i munden, mavesmerter
- væskeophobning (ødem) i benene, vægtøgning
- hoste, åndenød
- lavt antal hvide blodlegemer i blodprøverne (neutropeni, leukopeni)
- unormale leverprøver (forhøjede aminotransferaser)
- forhøjet bilirubin vist ved blodprøver
- lavt niveau af fibrinogen i blodet (et protein, der gør, at blodet størkner)

**Ikke almindelige bivirkninger:**

*Forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter*

- betændelse i udposning i mave-tarm-kanalen (som viser sig ved feber, kvalme, diarré, forstoppelse eller mavesmerter)
- røde hævede (betændte) områder i munden
- højt fedtindhold i blodet (triglycerider)
- mavesår
- nyresten
- nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlen (nedsat stofskifte).

**Sjældne bivirkninger:**

*Forekommer hos op til 1 ud af 1 000 patienter*

- Stevens-Johnsons syndrom (hududslæt, som kan medføre voldsomme blærer og afskalning af huden).
- dødelig allergisk reaktion (anafylaksi [dødelig])
- leverbetændelse (hepatitis), gulsot

**Meget sjældne bivirkninger:**

*Forekommer hos op til 1 ud af 10 000 patienter*

- lavt antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader vist ved blodprøver
- leversvigt

**Yderligere bivirkninger hos børn og unge med sJIA eller pJIA**

Generelt svarer 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: infektion (betændelse) i næse og hals, hovedpine, kvalme samt nedsat antal hvide blodlegemer.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V\\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.



## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, som står på etiketten på den fyldte injektionssprøjte og den ydre karton. Udløbsdatoen er den sidste dag i den angivne måned.

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

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

En enkelt fyldt injektionssprøjte kan opbevares ved temperaturer op til maksimum 25°C i en enkelt periode i op til 14 dage. Den fyldte injektionssprøjte skal beskyttes mod lys og kasseres, hvis den ikke bruges inden for 14-dages perioden.

Brug ikke medicinen, hvis den er uklar eller indeholder partikler, er en anden farve end farveløs eller lysegul, eller hvis en del af den fyldte injektionssprøjte ser beskadiget ud.

Sprøjten må ikke rystes.

Når hættten er taget af, skal injektionen startes straks for at forhindre, at medicinen tørrer ud og blokerer kanylen. Hvis den fyldte injektionssprøjte ikke anvendes straks efter fjernelse af hættten, skal du kassere den i en punktur-resistent affaldsbeholder og bruge en ny fyldt injektionssprøjte.

Hvis du efter indførelsen af kanylen ikke kan trykke stemplet ned, skal du kassere den fyldte injektionssprøjte i en punktur-resistent affaldsbeholder og bruge en ny fyldt injektionssprøjte.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Tyenne indeholder:

Det aktive stof er tocilizumab.

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

Øvrige indholdsstoffer er L-arginin, L-histidin, L-mælkesyre, natriumchlorid, polysorbit 80, saltsyre (E507) og/eller natriumhydroxid (E524), vand til injektionsvæsker

### Udseende og pakningsstørrelser

Tyenne er en injektionsvæske, opløsning. Opløsningen er klar og farveløs til lysegul.

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

Hver pakning indeholder 1, 4 eller 12 fyldte injektionssprøjter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener-Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe  
Tyskland

### Fremstiller

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstrasse 36  
8055 Graz  
Østrig

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

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

## 7 Brugsvejledning

Læs denne brugsvejledning før du bruger Tyenne fyldt injektionssprøjte, og hver gang du får ordineret en ny pakning.

### Vigtig information

- Læs patientinformationen, som du får sammen med din Tyenne fyldte injektionssprøjte for vigtig information, som du behøver at vide, før du bruger den.
- Før du bruger Tyenne fyldt injektionssprøjte for første gang, skal du sikre dig, at din læge har vist dig eller din hjælper, hvordan den bruges på den rigtige måde. Bemærk, at sprøjten kommer i en åben plastbakke.
- Folk, som er blinde eller har synsproblemer, bør ikke bruge Tyenne fyldt injektionssprøjte uden hjælp fra en person, som er blevet undervist i at bruge Tyenne fyldt injektionssprøjte.
- Tal med din læge, hvis du har spørgsmål eller bekymringer.

### Opbevaring af Tyenne fyldt injektionssprøjte

- Opbevar den fyldte injektionssprøjte i dens originale æske i et køleskab mellem 2 °C og 8 °C.
- Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den originale æske for at beskytte mod lys.
- Opbevar den fyldte injektionssprøjte utilgængeligt for børn.

Tyenne **må ikke** nedfryses.

**Brug ikke** Tyenne fyldt injektionssprøjte, som har været frosset eller efterladt i direkte sollys, da det kan føre til sygdom.

### Brug af Tyenne fyldt injektionssprøjte

- Injicér altid Tyenne ved at bruge den teknik, som din læge har lært dig.
- Tyenne fyldt injektionssprøjte er kun til engangsbrug.

Du **må ikke** dele din Tyenne fyldte injektionssprøjte med andre. Du kan give en anden person en infektion, eller du kan få en infektion af dem.

- Tyenne fyldt injektionssprøjte har en gennemsigtig kanylebeskyttelse, der dækker kanylen, når injektionen er udført.

Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis æsken er åbnet eller beskadiget.

Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis du er kommet til at tabe den på en hård overflade. Den fyldte injektionssprøjte kan være beskadiget, uden at du kan se det.

Fjern **ikke** kanylehætten fra den fyldte injektionssprøjte førend, at du er klar til at injicere.

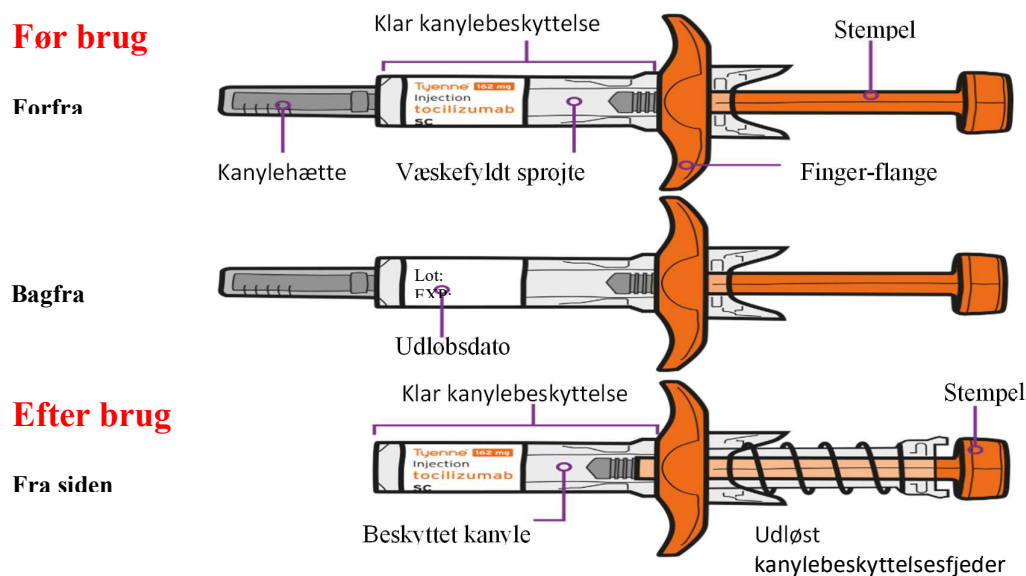
Prøv **ikke** at genbruge den fyldte injektionssprøjte, da det kan føre til en infektion.

## At rejse med Tyenne fyldt injektionssprøjte

- Hvis det er nødvendigt, f.eks. i forbindelse med rejser, kan Tyenne fyldt injektionssprøjte opbevares ved stuetemperatur mellem 20 °C og 25 °C i op til 14 dage.
- Kassér Tyenne, hvis den har været opbevaret ved stuetemperatur mellem 20 °C og 25 °C og ikke er blevet anvendt inden for de 14 dage.
- Når du rejser med fly, skal du altid spørge dit flyselskab og din læge, om retningslinjer for, hvordan du kan medbringe injektionsmedicin. Medbring altid Tyenne i din håndbagage, idet flyets bagagerum kan være meget koldt, og Tyenne kan fryse.

Din Tyenne fyldte injektionssprøjte

### Før brug



Figur A

Prøv **ikke** at aktivere den gennemsigtige kanylebeskyttelse før injektionen.

### TRIN 1: Forbered din injektion

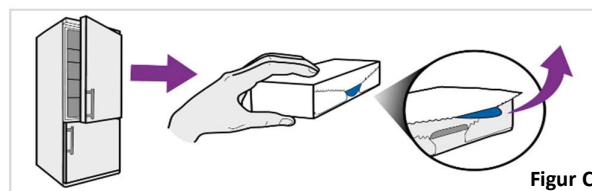
- 1.1 Klargør en ren, plan flade, f.eks. på et spisebord eller køkkenbord, i et godt oplyst lokale.
- 1.2 Du skal bruge (Figur B):

- 1 spritserviet til at rense stedet før injektion
- 1 sterilt stykke vat eller gaze til brug efter injektionen.
- 1 affaldsbeholder til skarpe genstande for sikker bortskaffelse af kanylehætten og den brugte sprøjte (se Trin 7 “Kassér din sprøjte”).



Figur B

1.3 Tag Tyenne æsken ud af køleskabet og åbn den (**Figur C**).



1.4 Tag plastbakken med Tyenne ud af æsken:

- Sæt plastbakken med den fyldte injektionssprøjte på en ren, flad overflade.

1.5 Lad den fyldte injektionssprøjte hvile i plastbakken ved stuetemperatur i mindst 30 minutter før brug for at lade medicinen opnå stuetemperatur (**Figur D**). Injektion af kold medicin kan gøre din injektion ubehagelig og kan gøre det svært at skubbe stemplet ind.



Fremskynd **ikke** opvarmningsprocessen på nogen måde som f.eks. i en mikroovn eller ved at placere sprøjten i varmt vand eller direkte sollys. Fjern **ikke** kanylehætten, imens din Tyenne fyldte injektionssprøjte opnår stuetemperatur.

1.6 Forbered og tjek dine notater vedrørende tidligere injektionssteder. Dette vil hjælpe dig med at vælge et passende injektionssted for denne injektion (se **Trin 8 "Registrér din injektion"**).

## TRIN 2: Vask dine hænder

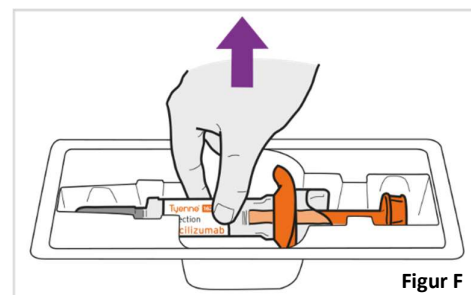
2.1 Vask dine hænder grundigt med sæbe og vand og tør dem i et rent håndklæde (**Figur E**).



## STEP 3: Tjek sprøjten

### Fjern Tyenne fyldt injektionssprøjte fra plastbakken

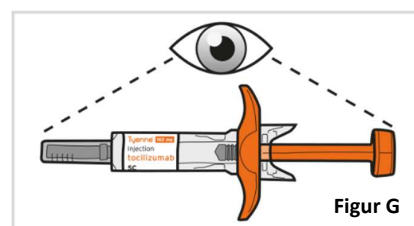
- Placer to fingre på hver side midt på den gennemsigtige kanylebeskyttelse.
- Træk den fyldte injektionssprøjte lige op og ud af bakken (**Figur F**).



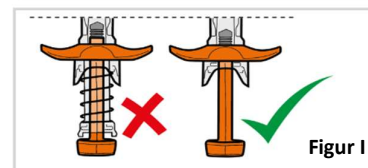
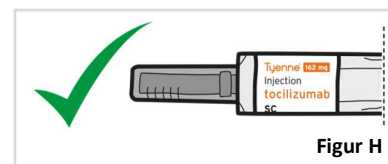
Tag **ikke** den fyldte injektionssprøjte op i stemplet eller kanylehætten. Hvis du gør det, kan det beskadige den fyldte injektionssprøjte eller aktivere den gennemsigtige kanylebeskyttelse.

3.1 Tjek den fyldte injektionssprøjte for at sikre at:

- Den fyldte injektionssprøjte, den gennemsigtige kanylebeskyttelse og kanylehætten ikke er revnet eller beskadiget (**Figur G**).



- Kanylehætten er sikkert fastgjort (**figur H**).
- Kanylebeskyttelsesfjederen ikke er udløst (**figur I**)

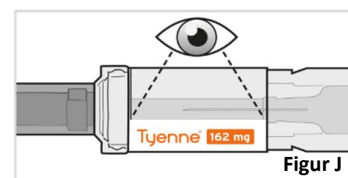


Du må **ikke** bruge sprøjten, hvis den viser tegn på beskadigelse. Hvis den er beskadiget, ring til din læge eller apoteket med det samme og kassér sprøjten i din affaldsbeholder til skarpe genstande (se **Trin 7 Kassér din sprøjte**).

3.2 Tjek væsken gennem sprøjten klare vindue for at sikre, at:

- Væsken er klar og farveløs til lysegul og uden partikler og flager (**Figur J**).

Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis væsken er uklar, misfarvet, indeholder partikler eller flager, eller viser tegn på beskadigelse. Hvis væsken er uklar, misfarvet, indeholder partikler eller flager, skal du ringe til din læge eller apoteket med det samme og kassere sprøjten i din affaldsbeholder til skarpe genstande (se **Trin 7 Kassér din sprøjte**).



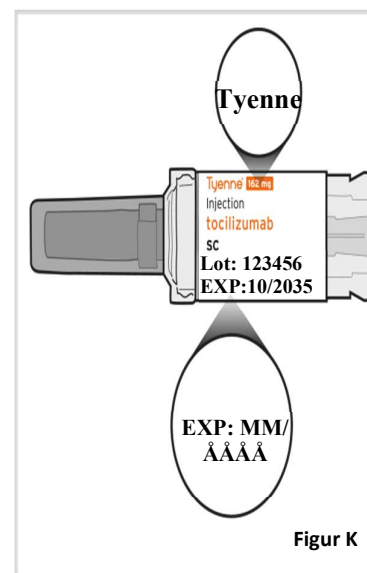
3.3 Tjek etiketten på den fyldte injektionssprøjte for at sikre dig, at:

- Navnet, der står på den fyldte injektionssprøjte, er Tyenne (**Figur K**).
- Udløbsdatoen (EXP:), der står på den fyldte injektionssprøjte, ikke er overskredet (**Figur K**).

Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis:

- Navnet på den fyldte injektionssprøjte ikke er Tyenne.
- Udløbsdatoen på den fyldte injektionssprøjte er overskredet.

Hvis der ikke står Tyenne på etiketten, eller hvis udløbsdatoen er overskredet, skal du kontakte din læge eller apoteket med det samme og kassere sprøjten i affaldsbeholderen til skarpe genstande (se **Trin 7 Kassér din sprøjte**).

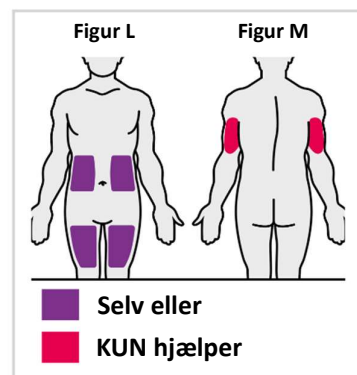


## TRIN 4: Vælg injektionsstedet

### 4.1 Vælg et injektionssted (**figur L**):

- Forsiden af låret, eller
- Maveområdet (nederste del af maven), bortset fra 5 cm omkring navlen.
- Hvis du hjælper med at injicere en anden, kan du bruge bagsiden af armen (**Figur M**).

Forsøg **ikke** selv at bruge det øverste område på armen. Injicér kun på de viste steder.



### 4.2 Vælg forskellige injektionssteder (mindst 3 cm fra det forrige injektionssted) for hver ny injektion for at mindske rødme, irritation og andre hudproblemer.

Injicér **ikke** i et område, der er ømt, har blå mærker, er rødt, hårdt, arret, eller hvor du har strækmærker, modermærker eller tatoveringer.

Hvis du har psoriasis, må du **ikke** injicere i nogen læsioner eller i røde, tykke, hævede eller skællede pletter.

## TRIN 5: Rengør injektionsstedet

### 5.1 Tør huden på injektionsstedet med en spritserviet i cirkulære bevægelser for at rense den (**Figur N**). Lad huden tørre før injicering.

Pust eller rør ikke stedet efter afrensning.



## TRIN 6: Giv injektionen

### 6.1 Fjern kanylehætten

- Hold den fyldte injektionssprøjte ved den gennemsigtige kanylebeskyttelse i den ene hånd (**Figur O**).
- Brug den anden hånd til at fjerne kanylehætten ved at trække hætten lige af (**Figur O**).

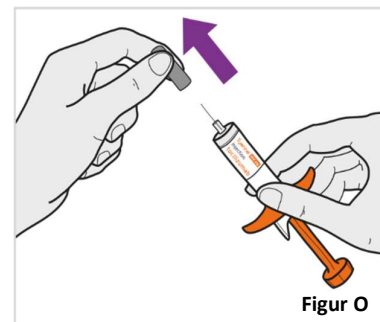
Hold **ikke** i stemplet, når du fjerner kanylehætten.

Hvis du ikke kan fjerne kanylehætten, skal du spørge en hjælper for at få hjælp eller kontakte din læge.

- Kassér kanylehætten i din affaldsbeholder til skarpe genstande.

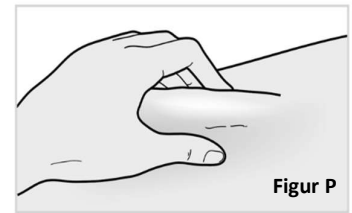
Du kan se dråber af væske ved kanylens spids. Det er normalt og vil ikke påvirke din dosis.

Rør **ikke** ved kanylen eller lad den ikke røre nogen overflade efter, at kanylehætten er fjernet, da dette kan forårsage et utilsigtet nålestik.



## 6.2 Klem huden sammen

- Klem forsigtigt huden sammen med den anden hånd omkring det område, hvor du planlægger at injicere (uden at klemme eller røre ved det rengjorte område), og hold fast for at undgå at injicere i en muskel (**Figur P**). Injektion i en muskel kan gøre, at injektionen føles ubehagelig.

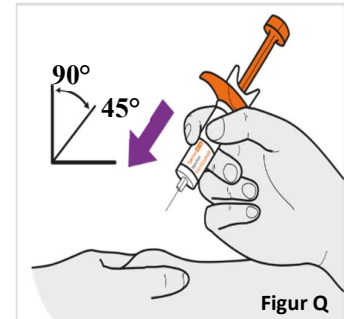


## 6.3 Indfør kanylen

Hold den fyldte injektionssprøjte som en blyant.

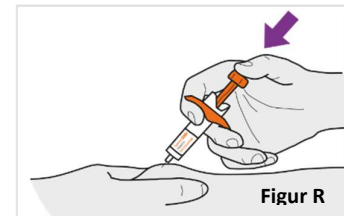
- Med en hurtig, kort bevægelse, skal du føre kanylen ind i den sammenklemte hud med en vinkel på mellem 45° og 90° (**Figur Q**). Giv injektionen i den vinkel, som din læge har fortalt dig, at du skal bruge.

Det er vigtigt at bruge den korrekte vinkel for at sikre, at medicinen indgives under huden (i fedtvævet), ellers kan injektionen være smertefuld, og medicinen virker muligvis ikke.



## 6.4 Injicér

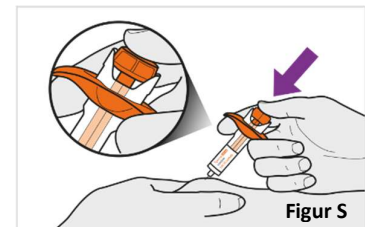
- Brug din tommelfinger til forsigtigt at trykke stemplet helt i bund (**Figur R**).
- Bliv ved med at trykke stemplet ned for at afgive den fulde dosis, indtil du ikke kan trykke mere (**Figur S**).



Træk **ikke** kanylen ud af huden, når stemplet er nået i bund.

## 6.5 Afslut injektionen

- Fasthold injektionssprøjten i den samme vinkel, som den blev indsat, uden at bevæge den.
- Slip langsomt din tommelfinger fra stemplet. Stemplet vil bevæge sig op. Sikkerhedssystemet vil fjerne kanylen fra din hud og dække kanylen (**Figur T**).
- Slip den sammenklemte hud.



**Vigtigt:** Ring til din læge straks, hvis:

- Den gennemsigtige kanylebeskyttelse ikke dækker kanylen efter injektionen.

Injektion af en forkert mængde medicin kan påvirke din behandling.

Genbrug **ikke** en injektionssprøjte, selvom al medicinen ikke er injiceret.

Prøv **ikke** at sætte hættten på kanylen igen, da det kan føre til stikskader.



## 6.6 Efter injektion

Hvis der er blod eller væske på injektionsstedet, tryk forsigtigt en vatrondel eller et stykke gaze på huden (**Figur U**). Du kan bruge en selvklæbende bandage, hvis nødvendigt.





Gnid **ikke** på injektionsstedet.

### TRIN 7: Kassér din injektionssprøjte

7.1 Kassér din brugte injektionssprøjte i en affaldsbeholder til skarpe genstande straks efter brug (**Figur V**).

Hvis du ikke har en affaldsbeholder til skarpe genstande, kan du bruge en husholdningsbeholder, som:

- er lavet af hård plast.
- kan lukkes med et tætsluttende, punktur-resistent låg, så skarpe genstande ikke kan komme ud.
- er opret og stabil under brug.
- ikke lækker.
- er korrekt mærket for at advare mod farligt affald i beholderen.

Når affaldsbeholderen til skarpe genstande er næsten fuld, skal du bortskaffe den i henhold til de lokale retningslinjer for bortskaffelse af affaldsbeholdere til skarpe genstande. Smid **ikke** de brugte sprøjter i dit husholdningsaffald.

Bortskaf **ikke** din brugte affaldsbeholder til skarpe genstande i dit husholdningsaffald med mindre, at de lokale retningslinjer tillader det.

Genbrug **ikke** din brugte affaldsbeholder til skarpe genstande.

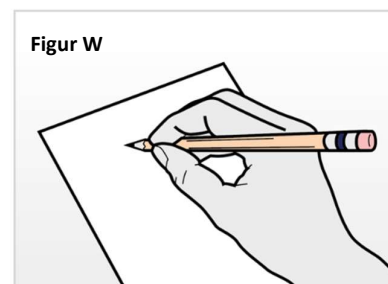
**Opbevar Tyenne fyldte injektionssprøjter og affaldsbeholderen utilgængeligt for børn.**

### TRIN 8: Registrér din injektion

8.1 For at hjælpe dig med at huske, hvor og hvornår du skal have næste injektion, skal du skrive ned datoen, tidspunktet og den specifikke del af din krop, hvor du injicerede dig selv (**Figur W**).

Det kan også være nyttigt at skrive ned spørgsmål eller bekymringer om injektionen, så du kan spørge din læge.

**Hvis du har spørgsmål eller bekymringer omkring din Tyenne fyldte injektionssprøjte, så kontakt din læge, som har ordineret Tyenne.**



## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Tyenne 162 mg injektionsvæske, opløsning i en 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 afsnit 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, 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 afsnit 4.

Udover denne indlægsseddel får du udleveret et **patientkort**, som indeholder vigtige oplysninger om sikkerhed, som du skal være opmærksom på, før og under behandlingen med Tyenne.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

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

#### 1. Virkning og anvendelse

Tyenne indeholder det aktive stof tocilizumab, som er et protein fremstillet ud fra specifikke immune celler (monoklonalt antistof), som blokerer virkningen af et specielt protein (cytokin), som kaldes interleukin-6. Proteinet er involveret i betændelsesprocesser i kroppen. Ved at blokere disse processer, kan betændelsen (inflammationen) i kroppen nedsættes. Tyenne anvendes til at behandle:

- **voksne patienter med moderat til svær aktiv leddegigt** (en autoimmun sygdom), hos hvem tidligere behandling ikke har virket godt nok.
- **voksne patienter, med svær, aktiv og progressiv leddegigt**, som ikke tidligere har fået behandling med methotrexat.

Tyenne nedsætter symptomer på leddegigt, som f.eks. smerter og hævelse i dine led og kan medvirke til, at du nemmere kan udføre dine daglige opgaver. Tyenne har vist sig at kunne forsinke skaden på brusk og knogler i leddene, som sygdommen forårsager, samt forbedre din evne til at udføre normale daglige aktiviteter.

Tyenne gives normalt sammen med et andet lægemiddel for leddegigt, som kaldes methotrexat. Tyenne 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 (GCA)**, forårsaget af betændelse (inflammation) i kroppens største arterier, især dem, der leverer blod til hoved og hals. Symptomer omfatter hovedpine, træthed og smerter i kæben. Følgerne kan omfatte slagtilfælde og blindhed.

Tyenne kan reducere smerte og hævelse i arterierne og venerne i dit hoved, hals og arme.

GCA behandles ofte med lægemidler, som kaldes steroider. De er normalt effektive, men kan have bivirkninger, hvis de gives i høje doser i lang tid. Reduktion af steroiddosis kan også føre til en pludselig opblussen af kæmpecellet arteritis. Ved at tilføje Tyenne til behandlingen kan steroider bruges i kortere tid, mens man stadig kontrollerer sygdommen.

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

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

Tyenne anvendes til at lindre symptomerne på pJIA og kan gives i kombination med methotrexat eller alene.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tyenne

### Du må ikke få Tyenne:

- hvis du eller dit barn eller det barn, som du passer, er allergisk over for tocilizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).
- hvis du eller dit barn eller det barn, som du passer, har en aktiv, alvorlig infektion.

Hvis noget af det ovenstående passer på dig, skal du fortælle det til lægen. Brug ikke Tyenne.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Tyenne.

- Hvis du oplever **allergiske reaktioner** som f.eks. trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, svær svimmelhed eller omtågethed, hævede læber, tunge eller ansigt, hudkløe, nældefeber eller udslæt under eller efter indsprøjtningen, **skal du omgående fortælle det til din læge**.
- Hvis du oplever allergiske reaktioner efter, at du har taget Tyenne, 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. Tyenne kan nedsætte kroppens evne til at bekæmpe infektioner og kan forværre en eksisterende infektion eller øge risikoen for at få en ny infektion.
- Hvis du har haft **tuberkulose**, skal du fortælle det til din læge. Din læge vil undersøge dig for symptomer på tuberkulose, før du begynder behandlingen med Tyenne. Hvis du får symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, væggtab, 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 være mavesmerter og uforklarlige ændringer i afføringsmønster med feber.

- Hvis du har en **leversygdom**, skal du fortælle det til lægen. Lægen vil måske tage en blodprøve for at undersøge din leverfunktion.
- **Hvis du er blevet vaccineret for nylig** eller planlægger at blive det, skal du fortælle det til lægen. Alle patienter bør, forud for påbegyndelse af Tyenne-behandling, bringes ajour med alle vaccinationer. Visse typer af vacciner må ikke gives samtidig med, at du får Tyenne.
- Fortæl det til din læge, hvis du har **kræft**. Lægen vil tage stilling til, om du stadig kan behandles med Tyenne.
- Fortæl det til din læge, hvis du har risikofaktorer for at udvikle **hjerter-karsygdomme**, som f.eks. forhøjet blodtryk eller forhøjet kolesterol. Disse faktorer skal kontrolleres under behandlingen med Tyenne.
- Hvis du har moderate eller svære problemer med din **nyrefunktion**, vil din læge følge dig.
- Hvis du har **vedvarende hovedpine**.

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

### Børn og unge

Tyenne fyldt pen er ikke anbefalet til brug til børn under 12 år.

Tyenne må ikke gives til børn med sJIA (systemisk juvenil idiopatisk artrit), 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 Tyenne.

### Brug af andre lægemidler sammen med Tyenne

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Tyenne kan påvirke virkningen af nogle typer medicin, og det kan blive nødvendigt at ændre deres dosis. **Du skal fortælle det til lægen**, hvis du bruger medicin, som indeholder et af følgende aktive stoffer:

- methylprednisolon eller dexamethason, som bruges til at reducere betændelse (inflammation)
- simvastatin eller atorvastatin, som bruges til at nedsætte kolesterolniveauet
- calciumantagonist, (som f. eks. amlodipin), som bruges til at behandle for højt 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, (som f.eks. temazepam), som bruges til at behandle angst

Se ovenstående afsnit ”Advarsler og forsigtighedsregler” vedrørende vaccinationer.

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

### Graviditet og amning

Tyenne må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Fortæl det til din læge, hvis du er gravid, måske er gravid eller planlægger at blive gravid.

Hvis du er i den fødedygtige alder, skal du bruge sikker prævention, så længe du bruger Tyenne og i op til 3 måneder efter behandlingen.

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

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Denne medicin kan forårsage svimmelhed. Hvis du føler dig svimmel, skal du lade være med at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **Tyenne indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,9 ml dosis, dvs. i det væsentlige "natriumfri".

## **3. Sådan tager du Tyenne**

Brug altid medicinen præcis som lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken har fortalt dig. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du ikke er sikker.

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

### **Voksne med leddegigt eller GCA**

**Den anbefalede dosis** for leddegigt eller GCA (kæmpecelle arteritis) til voksne er 162 mg (indholdet i en fyldt pen), 1 gang om ugen.

### **Unge med sJIA (12 år eller ældre)**

**Den anbefalede dosis af Tyenne afhænger af patientens vægt.**

- Hvis patienten vejer **mindre end 30 kg**: Dosis er 162 mg (indholdet i en fyldt pen) 1 gang hver anden uge.
- Hvis patienten vejer **30 kg eller derover**: Dosis er 162 mg (indholdet i en fyldt pen) 1 gang hver uge.

### **Unge med pJIA (12 år og ældre)**

**Den anbefalede dosis af Tyenne afhænger af patientens vægt.**

- Hvis patienten vejer **mindre end 30 kg**: Dosis er 162 mg (indholdet i en fyldt pen) 1 gang hver tredje uge.
- Hvis patienten vejer **30 kg eller derover**: Dosis er 162 mg (indholdet i en fyldt pen) 1 gang hver anden uge.

Tyenne tages som indsprøjtning under huden (*subkutant*). I starten vil lægen eller sygeplejersken måske give indsprøjtningen med Tyenne. Lægen kan dog vurdere, at du selv kan tage indsprøjtningen med Tyenne. I dette tilfælde vil du blive oplært i at give dig selv indsprøjtningen med Tyenne. For patienter, som ikke selv kan give injektionen, vil forældre eller andre relevante hjælpere, få instruktion i, hvordan injektionen skal gives.

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

### **Hvis du har fået for meget Tyenne**

Det er ikke sandsynligt, at du får for meget Tyenne, da det leveres i en fyldt pen. Hvis du er i tvivl, skal du tale med din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

### **Hvis en voksen med leddegigt eller GCA, eller et barn eller en ung med sJIA glemmer en dosis**

Det er meget vigtigt, at du tager Tyenne præcis, som lægen har foreskrevet. Hold øje med, hvornår du skal have næste dosis.

- Hvis du får Tyenne én gang om ugen og i løbet af ugen opdager, at du har glemt en dosis, skal du springe den dosis over og tage næste dosis til den planlagte tid.

- Hvis du får Tyenne hver anden uge og inden for en uge opdager, at du har glemt en dosis, skal du tage den glemte dosis med det samme og næste dosis til den planlagte tid.
- Hvis der er gået mere end 7 dage, før du opdager, at du har glemt en dosis, eller du bliver usikker på, hvornår du skal tage næste indsprøjtning, skal du uanset, om du får Tyenne hver uge eller hver anden uge, kontakte lægen eller apotekspersonalet.

#### **Hvis en ung med pJIA glemmer en dosis**

Det er meget vigtigt, at Tyenne tages præcis, som lægen har foreskrevet. Hold øje med, hvornår du/dit barn skal have næste dosis.

- Hvis der er gået mindre end 7 dage fra dosis skulle have været taget, skal dosis gives så hurtigt som muligt og den næste dosis til den planlagte tid.
- Hvis der er gået mere end 7 dage fra dosis skulle have været taget, eller du ikke er sikker på, hvornår dosis skulle have været taget, skal du kontakte din læge eller apotekspersonalet.

#### **Hvis du holder op med at få Tyenne**

Du bør ikke stoppe med at få Tyenne uden først at have talt med din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Der kan forekomme bivirkninger i op til 3 måneder efter, at du har fået sidste dosis Tyenne.

#### **Alvorlige bivirkninger, fortæl det straks til lægen.**

*Disse er almindelige og forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter*

#### **Allergiske reaktioner** under eller efter injektion:

- problemer med at trække vejret, trykken for brystet og svimmelhed
- udslæt, kløe, nældefeber, hævelse af læber, tunge eller ansigt

Hvis du bemærker nogle af de ovenstående symptomer, kontakt **omgående** lægen

#### **Tegn på alvorlige infektioner:**

- feber og kulderystelser
- blister i munden eller på huden
- ondt i maven

#### **Tegn og symptomer på leverskader:**

*Forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter*

- træthed
- mavesmerter
- gulsot (gulfarvning af hud eller øjne)

Hvis du får nogen af disse symptomer, skal du fortælle det til lægen **så snart som muligt**.

#### **Meget almindelige bivirkninger:**

*Forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter*

- luftvejsinfektioner i de øvre luftveje med typiske symptomer som f.eks. hoste, stoppet næse, løbende næse, ondt i halsen og hovedpine
- højt indhold af fedt (kolesterol) i blodet
- reaktioner ved injektionsstedet

**Almindelige bivirkninger:**

*Forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter*

- lungebetændelse (pneumoni)
- helvedesild (herpes zoster)
- forkølelsessår (oral herpes simplex), blistre
- hudinfektioner (cellulitis) nogle gange med feber og kulderystelser
- udslæt og kløe, nældefeber
- overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner)
- infektion i øjnene
- hovedpine, svimmelhed, højt blodtryk
- sår i munden, mavesmerter
- væskeophobning (ødem) i benene, vægtøgning
- hoste, åndenød
- lavt antal hvide blodlegemer i blodprøverne (neutropeni, leukopeni)
- unormale leverprøver (forhøjede aminotransferaser)
- forhøjet bilirubin vist ved blodprøver
- lavt niveau af fibrinogen i blodet (et protein, der gør, at blodet størkner)

**Ikke almindelige bivirkninger:**

*Forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter*

- betændelse i udposning i mave-tarmkanalen (som viser sig ved feber, kvalme, diarré, forstoppelse eller mavesmerter)
- røde hævede (betændte) områder i munden
- højt fedtindhold i blodet (triglycerider)
- mavesår
- nyresten
- nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlen (nedsat stofskifte)

**Sjældne bivirkninger:**

*Forekommer hos op til 1 ud af 1 000 patienter*

- Stevens-Johnsons syndrom (hududslæt, som kan medføre voldsomme blærer og afskalning af huden)
- dødelig allergisk reaktion (anafylaksi [dødelig])
- leverbetændelse (hepatitis), gulsot

**Meget sjældne bivirkninger:**

*Forekommer hos op til 1 ud af 10 000 patienter*

- lavt antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader vist ved blodprøver
- leversvigt

**Yderligere bivirkninger hos børn og unge med sJIA eller pJIA**

Generelt svarer 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: infektion (betændelse) i næse og hals, hovedpine, kvalme samt nedsat antal hvide blodlegemer.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V\\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, som står på etiketten på den fyldte pen og den ydre karton. Udløbsdatoen er den sidste dag i den angivne måned.

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

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

En enkelt fyldt pen kan opbevares ved temperaturer op til maksimum 25 °C i en enkelt periode i op til 14 dage. Den fyldte pen skal beskyttes mod lys og kasseres, hvis den ikke bruges inden for 14-dages perioden.

Brug ikke medicinen, hvis den er uklar eller indeholder partikler, er en anden farve end farveløs eller lysegul, eller hvis en del af den fyldte pen ser beskadiget ud.

Pennen må ikke rystes.

Når hættten er taget af, skal injektionen startes straks for at forhindre, at medicinen tørrer ud og blokerer kanylen. Hvis den fyldte pen ikke anvendes straks efter fjernelse af hættten, skal du kassere den i en punktur-resistent affaldsbeholder og bruge en ny fyldt pen.

Hvis den orange stempelstang ikke bevæger sig efter have trykket på aktiveringsknappen, skal du kassere den fyldte pen i en punktur-resistent affaldsbeholder. Forsøg **ikke** at genbruge den fyldte pen. Gentag ikke injektionen med en anden fyldt pen. Ring til din læge for at få hjælp.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Tyenne indeholder:

Det aktive stof er tocilizumab.

- Hver fyldt pen indeholder 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.
- Øvrige indholdsstoffer er L-arginin, L-histidin, L-mælkesyre, natriumchlorid, polysorbat 80, saltsyre (E507) og/eller natriumhydroxid (E524), vand til injektionsvæsker

### Udseende og pakningsstørrelser

Tyenne er en injektionsvæske, opløsning. Opløsningen er klar og farveløs til lysegul.

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

Hver pakning indeholder 1 eller 4 fyldte penne med multipakninger indeholdende 12 (3 pakninger á 4) fyldte penne. **Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.**

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener-Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe  
Tyskland

### Fremstiller

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstrasse 36  
8055 Graz  
Østrig

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**



**Andre informationskilder**

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

## 7. Brugsvejledning

### Læs denne brugsvejledning grundigt, før du bruger din Tyenne fyldte pen.

Læs og følg brugsvejledningen, som følger med din Tyenne fyldte pen, før du starter med at bruge den og hver gang, du får ordineret en ny pakning. Der kan være ny information. Denne information erstatter ikke at tale med din læge om din medicinske tilstand eller behandling.

Tal med din læge, hvis du har nogle spørgsmål om brugen af din Tyenne fyldte pen.

### Vigtig information

- Læs patientinformationen, som du får sammen med din fyldte pen, for vigtig information, som du behøver at vide, før du bruger den.
- Før du bruger den fyldte pen for første gang, skal du sikre dig, at din læge har vist dig, hvordan den bruges på den rigtige måde.
- Forsøg **ikke** at skille den fyldte Tyenne pen ad på noget tidspunkt.
- Injicér altid Tyenne på den måde, som din læge har lært dig.

### Brug af Tyenne fyldt pen

- Den fyldte pen er til selv-injektion eller administration med hjælp fra en omsorgspersperson.
- Den fyldte pen er til hjemmebrug.
- **Når Tyenne skal injiceres, kan børn selv-injicere, når både lægen og omsorgspersonen finder det passende.**
- Genbrug **ikke** den fyldte pen. Den fyldte pen er kun til enkeltdosisbrug (1 gang).
- Del **ikke** din fyldte pen med en anden person. Du kan give den anden person en infektion eller få en infektion fra dem.
- Fjern **ikke** den fyldte pens klare hætte, førend du er klar til at injicere.
- Brug **ikke** den fyldte pen, hvis den viser nogen tegn på beskadigelse, eller hvis den er blevet tabt.

### Opbevaring af Tyenne fyldt pen

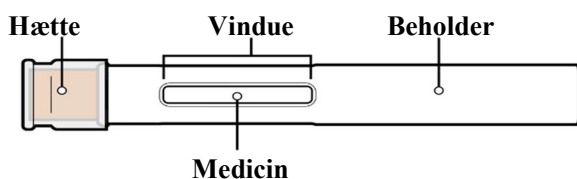
- Opbevar Tyenne i køleskabet mellem 2 °C til 8 °C.
- Opbevar ubrugte fyldte penne i den originale æske for at beskytte mod lys.
- **Må ikke** fryses. Hvis Tyenne fryses, skal den kasseres i en affaldsbeholder til skarpe genstande.
- Opbevar Tyenne, således at varme og direkte sollys undgås.
- Opbevar den fyldte pen utilgængeligt for børn.
- Tyenne kan opbevares ved stuetemperatur mellem 20 °C og 25 °C i æsken, som den kommer i, i op til 14 dage.
- Kassér Tyenne i en affaldsbeholder til skarpe genstande eller i en punktur-resistent beholder, hvis den har været uden for køleskabet i mere end 14 dage. Når den har været opbevaret ved stuetemperatur, kan den ikke komme tilbage i køleskabet.

### At rejse med Tyenne fyldt pen

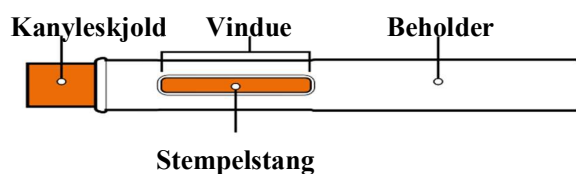
- Når du rejser med fly, skal du altid spørge dit flyselskab og din læge, om retningslinjer for, hvordan du kan medbringe injektionsmedicin. Medbring altid Tyenne i din håndbagage, idet flyets bagagerum kan være meget koldt, og Tyenne kan fryse.

## Din Tyenne fyldte pen

### Før brug



### Efter brug

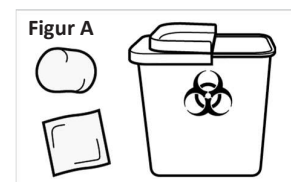


## TRIN 1: Forbered din injektion

1.1 Klargør en ren, plan flade, f.eks. et bord eller køkkenbord, i et godt oplyst lokale.

1.2 Saml følgende (medfølger ikke) (se **Figur A**):

- Et sterilt stykke vat eller gaze
- En spritserviet
- En affaldsbeholder til skarpe genstande (se Trin 8, "Kassér din fyldte pen").



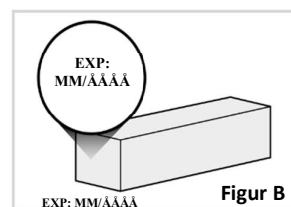
1.3 Tag æsken med den fyldte pen ud af køleskabet.

Opbevar **ikke** den fyldte pen uden for køleskabet i mere end 14 dage uden at bruge den.

1.4 Tjek udløbsdatoen på æsken for at være sikker på, at datoen ikke er overskredet (se **Figur B**).

Brug **ikke** den fyldte pen, hvis udløbsdatoen er overskredet.

1.5 Tag den forseglede bakke ud af æsken. Tjek den forseglede bakke for eventuelle tegn på skade og vær sikker på, at udløbsdatoen på bakken ikke er overskredet.



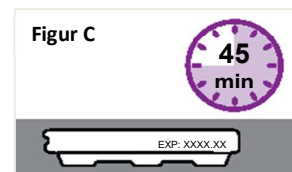
Brug **ikke** den fyldte pen, hvis udløbsdatoen er overskredet, fordi det måske ikke vil være sikkert.

Brug **ikke** den fyldte pen, hvis bakken ser **beskadiget** ud eller ser ud som om, at den har været **åbnet**.

- 1.6 Lad den forseglede bakke hvile på den forberedte overflade i 45 minutter før brug for at lade medicinen i den fyldte pen opnå stuetemperatur (se **Figur C**).  
*Bemærk:* Hvis du ikke gør det, kan det få injektionen til at føles ubehagelig, og det kan tage længere tid at injicere.

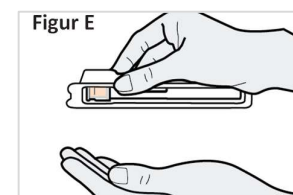
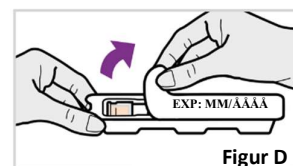
Du må **ikke** varme den op på andre måder, som f.eks. i mikroovn, varmt vand eller direkte sollys.

**Opbevar Tyenne utilgængeligt for børn.**



- 1.7 Træk forseglingen af bakken (se **Figur D**) og vend bakken for at tage den fyldte pen til engangsbrug ud (se **Figur E**).

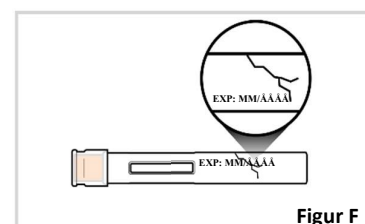
Du må **ikke** fjerne den gennemsigtige hætte på den fyldte pen, førend du er klar til at injicere for at undgå skade.



## TRIN 2: Tjek din fyldte pen

- 2.1 Tjek den fyldte pen for at være sikker på, at den ikke er revnet eller beskadiget (se **Figur F**).

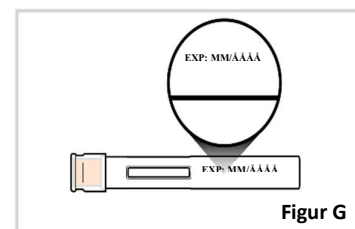
Brug **ikke** den fyldte pen, hvis den viser tegn på beskadigelse, eller hvis den har været tabt.



- 2.2 Tjek den fyldte pens etiket for at være sikker på, at:

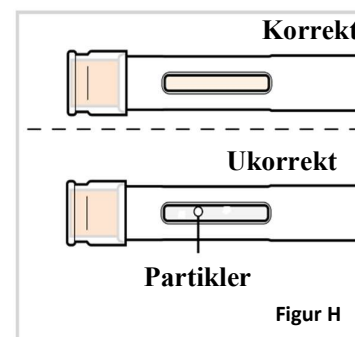
- Navnet på den fyldte pen er **Tyenne**
- Udløbsdatoen (EXP) på den fyldte pen ikke er overskredet (se **Figur G**).

Brug **ikke** den fyldte pen, hvis navnet på etiketten ikke er Tyenne, eller udløbsdatoen på etiketten er overskredet.



- 2.3 Se på medicinen igennem sprøjtens vindue. Vær sikker på, at den er **klar og farveløs til lysegul** og ikke indeholder flager eller partikler (se **Figur H**).

*Bemærk:* Luftbobler i medicinen er normalt.



Injicér **ikke**, hvis væsken er uklar, misfarvet, eller der er klumper eller partikler i den, da den muligvis ikke er sikker at bruge.

### TRIN 3: Vask dine hænder

3.1 Vask dine hænder grundigt med sæbe og vand og tør dem derefter med et rent håndklæde (se **Figur I**).



### TRIN 4: Vælg injektionsstedet

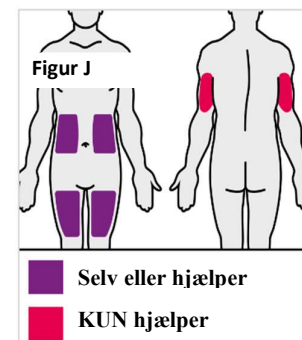
4.1 Hvis du giver dig selv injektionen, kan du bruge:

- Forsiden af dit lår.
- Maven, undtagen inden for 5 cm omkring navlen.
- Hvis en hjælper giver injektionen, kan de bruge det ydre område på overarmen (se **Figur J**).

*Bemærk:* Vælg et forskelligt sted for hver injektion for at mindske rødme, irritation eller andre hudproblemer.

Injicér **ikke** i hud, som er øm, har blå mærker, er rød, hård, skællet eller har læsioner, har modermærker, ar eller strækmærker eller tatoveringer.

Brug **ikke** den fyldte pen igennem tøj.



### TRIN 5: Rengør injektionsstedet

5.1 Tør huden af, hvor du vil injicere, med en spritserviet for at rense den (se **Figur K**).

Lad huden tørre.

Pust eller rør **ikke** stedet efter afrensning.



### TRIN 6: Giv injektionen

6.1 Når du er klar til at injicere, skal du holde den fyldte pen i den ene hånd med den gennemsigtige hætte på toppen, så den peger lige op.

Brug din anden hånd til at trække den gennemsigtige hætte lige af uden at vride den (se **Figur L**).

*Bemærk:* Brug den fyldte pen **straks** efter at have fjernet hættten for at undgå forurening.

Forsøg **ikke** på noget tidspunkt at få hættten på kanylen igen, heller ikke ved slutningen af injektionen.

Rør **ikke** ved kanyleskjoldet (den orange del placeret i spidsen af den fyldte pen), fordi dette kan forårsage et utilsigtet stik med nålen.



- 6.2 Smid den gennemsigtige hætte ud.
- 6.3 Drej den fyldte pen, så det orange kanyleskjold peger nedad.
- 6.4 Placér din hånd på den fyldte pen, så du kan se vinduet.
- 6.5 Placér den fyldte pen mod din hud i en 90-grader (lige) vinkel (se **Figur M**).

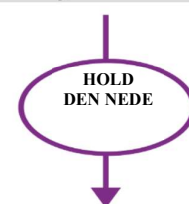
*Bemærk:* For at være sikker på, at du injicerer under huden (i fedtvævet), må du **ikke** holde den fyldte pen på skrå.

*Bemærk:* Du behøver **ikke** at klemme din hud.

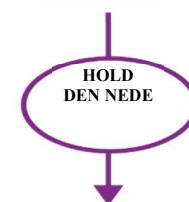
**For at være sikker på, at du injicerer den fulde dosis, skal du læse alle trin fra 6.6 til 6.9, før du starter.**



- 6.6 I en enkelt bevægelse, pres den fyldte pen fast mod din hud, indtil du hører **første klik**. Den orange stempelstang vil bevæge sig gennem vinduet under injektionen (hvilket betyder, at injektionen er startet) (se **Figur N**).



- 6.7 VENT og hold den fyldte pen på stedet, indtil du hører et **andet klik**. Det kan tage op til 10 sekunder. Fortsæt med at HOLDE den nede (se **Figur O**).



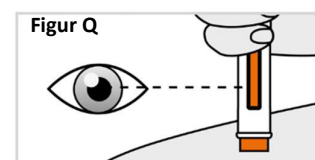
- 6.8 Vent og tæl langsomt til 5 efter, at du har hørt det andet klik. Fortsæt med at HOLDE den fyldte pen på plads for at sikre, at du har injiceret en fuld dosis (se **Figur P**).

Løft **ikke** den fyldte pen, førend du er sikker på, at der er gået 5 sekunder, og injektionen er fuldført.



- 6.9 Mens du holder den fyldte pen på plads, skal du tjekke vinduet for at være sikker på, at den orange stempelstang er kommet helt frem i vinduet, og er stoppet med at bevæge sig (se **Figur Q**).

*Bemærk:* Hvis den orange stempelstang ikke er kommet hele vejen ned, eller du tror, at du ikke fik en fuld injektion, skal du ringe til din læge. Forsøg **ikke** at gentage injektionen med en ny fyldt pen.

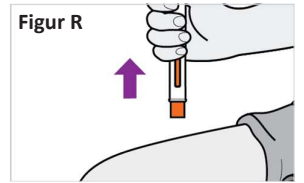


## TRIN 7: Fjern og tjek den fyldte pen

- 7.1 Når injektionen er fuldført, skal du straks løfte den fyldte pen lige op fra huden (se **Figur R**).

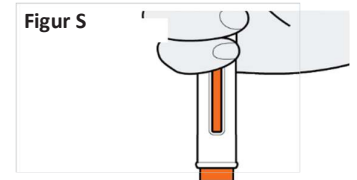
*Bemærk:* Kanyleskjoldet vil glide ned og dække kanylen.

Sæt **ikke** hættten på den fyldte pen igen.



- 7.2 Tjek vinduet for at være sikker på, at den orange stempelstang er kommet hele vejen ned (se **Figur S**).

*Bemærk:* Hvis den orange stempelstang ikke er kommet hele vejen ned, eller du tror, at du ikke fik en fuld injektion, skal du ringe til din læge. Forsøg **ikke** at gentage injektionen med en ny fyldt pen.



- 7.3 Hvis du ser blod på injektionsstedet, skal du trykke et stykke gaze eller en vatrondel mod huden, indtil blødningen stopper (se **Figur T**).

Gnid **ikke** på injektionsstedet.



## TRIN 8: Kassér den fyldte pen

- 8.1 Læg din brugte fyldte pen i en affaldsbeholder til skarpe genstande straks efter brug (se **Figur U**).

Sæt **ikke** den gennemsigtige hætte tilbage på den fyldte pen.

Smid **ikke** din fyldte pen i dit husholdningsaffald.

Genbrug **ikke** den fyldte pen.

Hvis du **ikke** har en affaldsbeholder til skarpe genstande, kan du bruge en husholdningsbeholder, som:

- er lavet af hård plast
- kan lukkes med et tætsluttende, punktur-resistent låg, så skarpe genstande ikke kan komme ud
- står opret og stabilt under brug
- ikke lækker, og
- er korrekt mærket med en advarsel om farligt affald inde i beholderen.

Når din affaldsbeholder til skarpe genstande er næsten fuld, skal du følge dine lokale retningslinjer, der beskriver den rigtige måde at bortskaffe din affaldsbeholder til skarpe genstande.

Smid (bortskaf) **ikke** din brugte beholder til skarpe genstande i dit husholdningsaffald med mindre, at dine lokale retningslinjer tillader dette.

Genbrug **ikke** din brugte affaldsbeholder til skarpe genstande.

**Opbevar altid affaldsbeholderen til skarpe genstande utilgængeligt for børn.**



### TRIN 9: Registrér din injektion

9.1 Skriv injektionsdato og injektionssted ned (se **Figur V**).

*Bemærk:* Det hjælper dig med at huske, hvornår og hvor du skal have den næste injektion.

