

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Tyenne 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 20 mg af tocilizúmabi*

Hvert hettuglas inniheldur 80 mg af tocilizúmabi* í 4 ml (20 mg/ml)

Hvert hettuglas inniheldur 200 mg af tocilizúmabi* í 10 ml (20 mg/ml)

Hvert hettuglas inniheldur 400 mg af tocilizúmabi* í 20 ml (20 mg/ml)

*mannaaðlagð (humanized) IgG1 einstofna mótefni gegn manna interleukín-6 (IL-6) viðtaka sem framleitt er með raðbrigða DNA tækni í eggjastokksfrumum úr kínerskum hömstrum (CHO).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 80 mg hettuglas inniheldur 0,96 mg af natríum og 0,8 mg (0,2 mg/ml) af pólýsorbati 80.

Hvert 200 mg hettuglas inniheldur 2,4 mg af natríum og 2 mg (0,2 mg/ml) af pólýsorbati 80.

Hvert 400 mg hettuglas inniheldur 4,8 mg af natríum og 4 mg (0,2 mg/ml) af pólýsorbati 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær og litlaus eða fölgul lausn með sýrustig (pH) á bilinu 5,7-6,3 og osmólalstyrk á bilinu 200-300 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tyenne ásamt metótrexati (MTX) er ætlað til:

- meðferðar við alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki (RA) hjá fullorðnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með metótrexati.
- meðferðar við miðlungs mikilli eða alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa annaðhvort svarað illa eða ekki þolað fyrri meðferð með einu eða fleiri sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (DMARD) eða TNF (tumour necrosis factor) hemlum.

Þessum sjúklingum má gefa Tyenne sem einlyfja meðferð ef óþol er fyrir metótrexati eða ef áframhaldandi meðferð með metótrexati á ekki við.

Sýnt hefur verið fram á að tocilizúmab dregur úr hraða versunar liðskemmda samkvæmt mælingum á röntgenmyndum og eykur líkamlega færni þegar það er gefið ásamt metótrexati.

Tyenne er ætlað til meðferðar við COVID-19 hjá fullorðnum sem fá altæka meðferð með barksterum og þurfa á súrefnisgjöf eða öndunarvél að halda.

Tyenne er ætlað til meðferðar við virkri fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum (systemic juvenile idiopathic arthritis; sJIA) hjá sjúklingum 2 ára og eldri, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við fyrri meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) og barksterum. Hægt er að gefa Tyenne eitt sér (ef MTX þolist ekki eða meðferð með MTX er ekki viðeigandi) eða ásamt MTX.

Tyenne ásamt metótrexati (MTX) er ætlað til meðferðar við fjölleiða barnaliðagigt af óþekktum orsökum (juvenile idiopathic polyarthritis; pJIA) (jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþáttum og útbreidd fjölleiðagigt) hjá sjúklingum 2 ára og eldri, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við fyrri meðferð með metótrexati. Hægt er að gefa Tyenne eitt sér ef MTX þolist ekki eða meðferð með MTX er ekki viðeigandi.

Tyenne er ætlað til meðferðar við alvarlegu eða lífshættulegu cýtókínlosunarheilkenni (cytokine release syndrome, CRS) af völdum T-frumna sem tjá blendingsviðtaka fyrir mótefnavaka (chimeric antigen receptor) hjá fullorðnum og börnum 2 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsfólk með reynslu í greiningu og meðferð iktsýki, COVID-19, sJIA, pJIA eða CRS á að hefja meðferðina.

Allir sjúklingar sem fá Tyenne eiga að fá í hendur varúðarkort.

Skammtar

Sjúklingar með iktsýki

Ráðlögð skömmtun er 8 mg/kg líkamsþyngdar, gefið einu sinni á 4 vikna fresti.

Ekki er mælt með stærri skömmtum en 800 mg í hverju innrennsli fyrir einstaklinga sem vega meira en 100 kg (sjá kafla 5.2).

Skammtar yfir 1,2 g hafa ekki verið metnir í klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1).

Skammtaaðlaganir vegna rannsóknastofufrávika (sjá kafla 4.4).

- Óeðlileg gildi lifrarensíma

Rannsóknastofugildi	Aðgerð
> 1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda (ULN)	Breytið skammti af samtímis gefnu metótrexati ef það á við. Ef hækkar eru viðvarandi á þessu skammtabili á að minnka Tyenne skammt í 4 mg/kg eða rjúfa meðferð með Tyenne þar til alanín amínótransferasi (ALT) eða aspartat amínótransferasi (AST) eru komnir í eðlilegt horf. Byrjið aftur með 4 mg/kg eða 8 mg/kg ef klínísk þörf er á.
> 3 til 5 x efri mörk eðlilegra gilda (staðfest með endurteknum prófum, sjá kafla 4.4)	Gera á hlé á gjöf Tyenne þar til gildin eru < 3 x efri mörk eðlilegra gilda og fylgið síðan ráðleggingunum hér fyrir ofan fyrir > 1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda. Ef hækkar eru viðvarandi > 3 x efri mörk eðlilegra gilda á að stöðva meðferð með Tyenne.
> 5 x efri mörk eðlilegra gilda	Stöðvið Tyenne meðferð.

- Lítill heildarfjöldi daufkyrninga (ANC)

Ekki er mælt með að hefja meðferð hjá sjúklingum með heildardaufkyrningafjölda (ANC) undir $2 \times 10^9/l$ ef þeir hafa ekki áður fengið meðferð með tocilizúmabi.

Rannsóknastofugildi (frumur $\times 10^9/l$)	Aðgerð
Heildardaufkyrninga- fjöldi > 1	Haldið skammti óbreyttum.
Heildardaufkyrninga- fjöldi 0,5 til 1	Gera á hlé á gjöf Tyenne. Þegar heildardaufkyrningafjöldi eykst í $> 1 \times 10^9/l$ á að byrja aftur með Tyenne 4 mg/kg og auka í 8 mg/kg ef klínísk þörf er á.
Heildardaufkyrninga- fjöldi $< 0,5$	Stöðvið Tyenne meðferð.

- Lítill fjöldi blóðflagna

Rannsóknastofugildi (frumur $\times 10^3/\mu l$)	Aðgerð
50 til 100	Gera á hlé á gjöf Tyenne. Þegar blóðflagnafjöldi er $> 100 \times 10^3/\mu l$ á að byrja aftur með Tyenne 4 mg/kg og auka í 8 mg/kg ef klínísk þörf er á.
< 50	Stöðvið Tyenne meðferð.

Sjúklingar með COVID-19

Ráðlagðir skammtar til meðferðar við COVID-19, gefnir með stöku innrennsli í bláæð á 60 mínútum, eru 8 mg/kg fyrir sjúklinga sem fá altæka meðferð með barksterum og þurfa á súrefnisgjöf eða öndunarvél að halda, sjá kafla 5.1. Ef klínísk teikn eða einkenni versna eða batna ekki eftir fyrsta skammtinn má gefa eitt innrennsli í viðbót með 8 mg/kg af Tyenne. A.m.k. 8 klukkustundir þurfa að vera milli þessara tveggja innrennsla.

Ekki er ráðlagt að gefa einstaklingum sem vega meira en 100 kg stærri skammta en 800 mg í hverju innrennsli (sjá kafla 5.2).

Ekki er ráðlagt að gefa sjúklingum með COVID-19 Tyenne ef þeir eru með einhver eftirtalinna frávika í rannsóknum:

Rannsóknir	Gildi	Aðgerðir
Lifransím	$\geq 10 \times$ efri mörk eðlilegra gilda	Gjöf Tyenne er ekki ráðlögð
Heildarfjöldi daufkyrninga	$< 1 \times 10^9/l$	
Fjöldi blóðflagna	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

Cýtókínlosunarheilkenni (CRS) (fullorðnir og börn)

Ráðlagðir skammtar til meðferðar við CRS, gefnir með innrennsli í bláæð á 60 mínútum, eru 8 mg/kg fyrir sjúklinga sem vega 30 kg eða meira og 12 mg/kg fyrir sjúklinga sem vega minna en 30 kg. Gefa má Tyenne eitt sér eða ásamt barksterum.

Ef ekki kemur fram neinn klínískur bati á teiknum eða einkennum CRS eftir fyrsta skammtinn má gefa allt að 3 viðbótarskammta af Tyenne. Líða eiga a.m.k. 8 klukkustundir milli skammta. Ekki er ráðlagt að gefa sjúklingum með CRS stærri skammta en 800 mg í hverju innrennsli.

Sjúklingar með alvarlegt eða lífshættulegt CRS eru oft með blóðfrumnafæð eða hækkuð gildi ALAT eða ASAT vegna undirliggjandi illkynja sjúkdóms, vegna fyrri krabbameinslyfjameðferðar sem hefur fækkað eítílfrumum eða vegna CRS.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Sjúklingar með sJIA

Ráðlögð skömmtun handa sjúklingum eldri en 2 ára er 8 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti hjá sjúklingum sem vega 30 kg eða meira eða 12 mg/kg á 2 vikna fresti hjá sjúklingum sem vega minna en 30 kg. Reikna þarf skammtastærð út frá líkamsþyngd sjúklingsins við hverja lyfjagjöf. Ekki ætti að breyta skammti nema til samræmis við breytingu á líkamsþyngd sjúklings með tíma.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tocilizúmabs við gjöf í bláæð hjá börnum yngri en 2 ára.

Ráðlagt er að gera hlé á skömmtun tocilizúmabs hjá sJIA sjúklingum vegna eftirtalinna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna í töflunum hér að neðan. Ef við á ætti að breyta eða stöðva skömmtun MTX og/eða annarra lyfja sem eru gefin samtímis og gera hlé á skömmtun tocilizúmabs þar til klínísk staða hefur verið metin. Þar sem margir sjúkdómar geta haft áhrif á gildi rannsóknarniðurstaðna í sJIA ætti að byggja ákvörðun um að hætta gjöf Tyenne vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna, á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Óeðlileg gildi lifrarensíma

Rannsóknastofugildi	Aðgerð
> 1 til 3 x efri eðlileg mörk (ULN)	Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við. Ef hækkanir eru viðvarandi á þessu skammtabili á að rjúfa meðferð með Tyenne þar til ALAT/ASAT eru komin í eðlilegt horf.
> 3 til 5 x efri eðlileg mörk	Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við. Hættið gjöf Tyenne þar til þau eru < 3 x efri eðlileg gildi og fylgið ráðleggingum hér að framan fyrir > 1 til 3 x efri eðlileg mörk.
> 5 x efri eðlileg mörk	Stöðvið Tyenne meðferð. Ákvörðun um að hætta gjöf Tyenne hjá sJIA sjúklingum vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Lækkaður heildardaufkyrningafjöldi (ANC)

Rannsóknastofugildi (frumur x 10 ⁹ /l)	Aðgerð
Heildardaufkyrningafjöldi > 1	Halðið skammti óbreyttum.
Heildardaufkyrningafjöldi 0,5 til 1	Hættið gjöf Tyenne. Þegar heildardaufkyrningafjöldi eykst í > 1 x 10 ⁹ /l á að hefja aftur Tyenne meðferð.

Heildardaufkyrninga- fjöldi < 0,5	Stöðvið Tyenne meðferð. Ákvörðun um að hætta gjöf Tyenne hjá sJIA sjúklingum vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.
--------------------------------------	---

- Lækkaður blóðflagnafjöldi

Rannsóknastofugildi (frumur x 10 ³ / µl)	Aðgerð
50 til 100	Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við. Hættið Tyenne gjöf. Þegar blóðflagnafjöldi er > 100 x 10 ³ / µl á að hefja aftur Tyenne meðferð.
< 50	Stöðvið Tyenne meðferð. Ákvörðun um að hætta gjöf Tyenne hjá sJIA sjúklingum vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að hægt sé að meta áhrif tocilizúmab skammtaminnkunar hjá sJIA sjúklingum með afbrigðilegar rannsóknarniðurstöður.

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að klínískur ávinningur sjáist innan 6 vikna eftir upphaf meðferðar með tocilizúmabi. Ef sjúklingur sýnir engan bata á þessum tíma ætti að íhuga vandlega hvort meðferð skuli haldið áfram.

Sjúklingar með pJIA

Ráðlögð skömmtun handa sjúklingum eldri en 2 ára er 8 mg/kg líkamsþyngdar á 4 vikna fresti hjá sjúklingum sem vega 30 kg eða meira eða 10 mg/kg einu sinni á 4 vikna fresti hjá sjúklingum sem vega minna en 30 kg. Reikna þarf skammtastærð út frá líkamsþyngd sjúklingsins við hverja lyfjagjöf. Ekki ætti að breyta skammti nema til samræmis við breytingu á líkamsþyngd sjúklings.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tocilizúmabs við gjöf í bláæð hjá börnum yngri en 2 ára.

Ráðlagt er að gera hlé á skömmtun tocilizúmabs hjá pJIA sjúklingum vegna eftirtalinna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna í töflunum hér að neðan. Ef við á ætti að breyta eða stöðva skömmtun MTX og/eða annarra lyfja sem eru gefin samtímis og gera hlé á skömmtun tocilizúmabs þar til klínísk staða hefur verið metin. Þar sem margir sjúkdómar geta haft áhrif á gildi rannsóknarniðurstaðna í sJIA ætti að byggja ákvörðun um að hætta gjöf Tyenne vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna, á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Óeðlileg gildi lifrarensíma

Rannsóknastofugildi	Aðgerð
> 1 til 3 x efri eðlileg mörk (ULN)	Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við. Ef hækkar eru viðvarandi á þessu skammtabili á að rjúfa meðferð með Tyenne þar til ALAT/ASAT eru komin í eðlilegt horf.
> 3 til 5 x efri eðlileg mörk	Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við. Hættið gjöf Tyenne þar til gildin eru < 3 x efri eðlileg gildi og fylgið ráðleggingum hér að framan fyrir > 1 til 3 x efri eðlileg mörk.
> 5 x efri eðlileg mörk	Stöðvið Tyenne meðferð. Ákvörðun um að hætta gjöf Tyenne hjá pJIA sjúklingum vegna afbrigðilegra rannsóknaniðurstaðna ætti að byggjast á lækisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Lækkaður heildardaufkyrningafjöldi (ANC)

Rannsóknastofugildi (frumur x 10 ⁹ /l)	Aðgerð
Heildardaufkyrningafjöldi > 1	Haldið skammti óbreyttum
Heildardaufkyrningafjöldi 0,5 til 1	Hættið gjöf Tyenne Þegar heildardaufkyrningafjöldi eykst í > 1 x 10 ⁹ /l á að hefja aftur Tyenne meðferð
Heildardaufkyrningafjöldi < 0,5	Stöðvið Tyenne meðferð Ákvörðun um að hætta gjöf Tyenne hjá pJIA sjúklingum vegna afbrigðilegra rannsóknaniðurstaðna ætti að byggjast á lækisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Lækkaður blóðflagnafjöldi

Rannsóknastofugildi (frumur x 10 ³ /μl)	Aðgerð
50 til 100	Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við. Hættið Tyenne gjöf. Þegar blóðflagnafjöldi er > 100 x 10 ³ /μl á að hefja aftur Tyenne meðferð.
< 50	Stöðvið Tyenne meðferð. Ákvörðun um að hætta gjöf Tyenne hjá pJIA sjúklingum vegna afbrigðilegra rannsóknaniðurstaðna ætti að byggjast á lækisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

Minnkun á skömmtun tocilizúmabs vegna afbrigðilegra rannsóknaniðurstaðna hefur ekki verið rannsökuð hjá pJIA sjúklingum.

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að klínískur ávinningur sjáist innan 12 vikna eftir upphaf meðferðar með tocilizúmabi. Ef sjúklingur sýnir engan bata á þessum tíma ætti að íhuga vandlega hvort meðferð skuli haldið áfram.

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum >65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Tocilizúmab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungs mikla eða mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Fylgjast skal vel með nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Tocilizúmab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Því er ekki hægt að ráðleggja skammta.

Aðferð við lyfjagjöf

Eftir þynningu á að gefa sjúklingum með RA, sJIA, pJIA, CRS eða COVID-19 Tyenne sem innrennsli í bláæð á 1 klukkustund.

Sjúklingar með RA, sJIA, pJIA, CRS eða COVID-19 ≥ 30 kg

Þynna á Tyenne í 100 ml lokarúmmál með sæfðu ekki sótthitavaldandi 9 mg/ml (0,9 %) eða 4,5 mg/ml (0,45%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, að viðhafðri smitgát.

Sjá leiðbeiningar um þynningu lyfsins fyrir gjöf í kafla 6.6.

Sjúklingar með sJIA, pJIA eða CRS < 30 kg

Þynna á Tyenne í 50 ml lokarúmmál með sæfðu ekki sótthitavaldandi 9 mg/ml (0,9 %) eða 4,5 mg/ml (0,45%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, að viðhafðri smitgát.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Ef teikn eða einkenni innrennslistengdra viðbragða koma fram á að hægja á innrennslinu eða stöðva það og veita viðeigandi lyfja- eða stuðningsmeðferð tafarlaust, sjá kafla 4.4.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar, alvarlegar sýkingar, nema COVID-19 (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sjúklingar með RA, pJIA eða sJIA

Sýkingar

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar sýkingar, sem stundum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum sem fá ónæmisbælandi lyf, þ.á m. tocilizúmab (sjá kafla 4.8, Aukaverkanir). Ekki má hefja meðferð með tocilizúmabi hjá sjúklingum með virkar sýkingar (sjá kafla 4.3). Rjúfa á gjöf tocilizúmabs ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu þar til búið er að ná tökum á sýkingunni (sjá kafla 4.8). Heilbrigðisstarfsfólk á að gæta varúðar þegar notkun tocilizúmabs er íhuguð hjá sjúklingum með sögu

um endurteknar eða langvinnar sýkingar eða annað undirliggjandi ástand (t.d. ristilsarþbólgu, sykursýki og millivefslungnasjúkdóm) sem getur gert sjúklinga móttækilega fyrir sýkingum.

Mælt er með að hafa augun opin fyrir alvarlegri sýkingu hjá sjúklingum sem fá líffræðilega meðferð, þar sem dregið getur úr teiknum og einkennum bráðrar bólgu í tengslum við bælingu á viðbrögðum á bráðastigi. Hafa á í huga áhrif tocilizúmabs á C-gagnverkandi prótein (CRP), daufkyrninga og teikn og einkenni sýkingar þegar verið er að ganga úr skugga um hvort sjúklingur sé með sýkingu. Beina á til sjúklinga (þar með talin ung börn með sJIA eða pJIA sem geta síður skýrt frá einkennum sínum) og foreldra/forráðamanna sjúklinga með sJIA eða pJIA að hafa tafarlaust samband við viðkomandi heilbrigðisstarfsfólk þegar vart verður við einhver einkenni um sýkingu til þess að tryggja skjótt mat og viðeigandi meðferð.

Berklar

Eins og ráðlagt er við aðrar líffræðilegar meðferðir á að skima fyrir dulinni berklasýkingu (TB) hjá sjúklingum með iktsýki, sJIA og pJIA áður en meðferð með tocilizúmabi er hafin. Sjúklingar með dulda berkla eiga að fá hefðbundna meðferð með berklalyfjum áður en notkun tocilizúmabs er hafin. Læknar sem ávísa lyfinu eru minntir á hættu á að berkla húðpróf og interferón – gamma TB blóðpróf geta mælst falskt neikvæð, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisskertir.

Ráðleggja skal sjúklingum að leita lækniaðstoðar ef einkenni (þ.e. viðvarandi hósti, rýrnun/þyngdartap, vægur hiti) um berklasýkingu koma fram á meðan á tocilizúmab meðferð stendur eða eftir að meðferð er lokið.

Endurvirkjun veirusýkinga

Tilkynnt hefur verið um endurvirkjun veirusýkinga (t.d. lifrabólgu B veiru) hjá sjúklingum sem fá líffræðilega meðferð við iktsýki. Sjúklingar sem greindust jákvæðir í skimun fyrir lifrabólgu voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum á tocilizúmabi.

Fylgikvillar ristilsarþbólgu

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um að daugarnarsarpur hafi rofnað í kjölfar sarþbólgu þegar tocilizúmab er notað hjá sjúklingum með iktsýki (sjá kafla 4.8). Tocilizúmab á að nota með varúð hjá sjúklingum með fyrri sögu um sár í meltingarvegi eða sarþbólgu. Hjá sjúklingum með einkenni sem gætu bent til fylgikvilla sarþbólgu, svo sem kviðverki, blæðingu og/eða óskýrðar breytingar á hægðalosun með hita á að meta með hraði hvort um byrjun á sarþbólgu sé að ræða en hún getur tengst rofi í meltingarvegi.

Ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg ofnæmisviðbrögð í tengslum við innrennsli með tocilizúmabi (sjá kafla 4.8). Slík viðbrögð geta verið alvarlegri og hugsanlega banvæn hjá sjúklingum sem hafa fengið ofnæmisviðbrögð við fyrri innrennsli, jafnvel þó þeir hafi fengið formeðferð með sterum og andhistamínum. Viðeigandi meðferð á að vera við hendina til tafarlausrar notkunar komi til bráðaofnæmisviðbragða meðan á meðferð með tocilizúmabi stendur. Ef bráðaofnæmi eða annað alvarlegt ofnæmi / önnur alvarleg innrennslistengd viðbrögð koma fyrir á að stöðva gjöf tocilizúmabs tafarlaust og hætta við frekari meðferð með tocilizúmabi.

Virkur lifrarsjúkdómur og skert lifrarstarfsemi

Meðferð með tocilizúmabi, einkum þegar hún er gefin ásamt metótrexati, getur tengst hækkunum á lifrartransamínösum, því á að gæta varúðar þegar íhuguð er meðferð hjá sjúklingum með virkan lifrarsjúkdóm eða skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Eituráhrif á lifur

Algengt er að tilkynnt sé um skammvinnar eða endurteknar vægar og miðlungs miklar hækkanir á lifrartransamínösum við meðferð með tocilizúmabi (sjá kafla 4.8). Aukin tíðni þessara hækkana kom fram þegar notuð voru lyf sem gátu haft eitiráhrif á lifur (t.d. metótrexat) samtímis tocilizúmabi. Þegar klínískt mat gefur tilefni til ætti að íhuga að gera fleiri lifrarpróf, þ.á m. mæla gallrauða (bílirúbín).

Alvarlegar lifrarskemmdir af völdum meðferðar, þ.m.t. bráð lifrabíln, lifrabólga og gula, hafa sést við notkun tocilizúmabs (sjá kafla 4.8). Alvarlegar lifrarskemmdir hafa komið fram á tímabilinu frá 2 vikum til meira en 5 árum eftir að notkun tocilizúmabs hófst. Tilkynnt hefur verið um tilvik lifrabílnar sem kröfðust lifrarígræðslu. Ráðleggja á sjúklingum að leita tafarlaust til læknis ef vart verður við teikn eða einkenni lifrarskemmda.

Gæta skal varúðar þegar íhugað er að hefja meðferð með tocilizúmabi hjá sjúklingum með $> 1,5$ falda hækkun yfir efri eðlilegum mörkum á ALAT eða ASAT. Hjá sjúklingum með RA, pJIA eða sJIA með > 5 föld efri eðlileg mörk á ALAT eða ASAT við grunnlínu er ekki mælt með meðferð.

Hjá sjúklingum með RA, pJIA eða sJIA á að mæla ALAT/ASAT á 4 til 8 vikna fresti fyrstu 6 mánuði meðferðar og síðan á 12 vikna fresti. Sjá kafla 4.2 varðandi ráðlagðar breytingar á grundvelli gilda transaminasa, þ.m.t. að hætta meðferð með tocilizúmabi. Séu ALAT eða ASAT > 3 - 5 sinnum hærri en efri eðlileg mörk samkvæmt endurteknum prófum, á að gera hlé á meðferð með tocilizúmabi.

Blóðfræðileg frávik

Fjöldi daufkyrninga og blóðflagna hefur lækkað eftir meðferð með tocilizúmabi 8 mg/kg ásamt metótrexati (sjá kafla 4.8). Aukin hætta getur verið á daufkyrningafæð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með TNF-hemli.

Ekki er mælt með að hefja meðferð hjá sjúklingum með heildardaufkyrningafjölda (ANC) undir $2 \times 10^9/l$ ef þeir hafa ekki fengið tocilizúmab meðferð áður. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga að hefja meðferð með tocilizúmabi hjá sjúklingum með fækkun blóðflagna (þ.e. blóðflagnafjölda undir $100 \times 10^3/\mu l$). Hjá sjúklingum með RA, sJIA eða pJIA með heildardaufkyrningafjölda $< 0,5 \times 10^9/l$ eða blóðflagnafjölda $< 50 \times 10^3/\mu l$ er áframhaldandi meðferð ekki ráðlögð.

Alvarlega daufkyrningafæð má tengja við aukna hættu á alvarlegum sýkingum, þótt ekki séu augljós tengsl á milli fækkunar daufkyrninga og tilfella alvarlegra sýkinga í klínískum rannsóknum á tocilizúmabi hingað til.

Hjá sjúklingum með iktsýki á að telja daufkyrninga og blóðflögur 4 til 8 vikum eftir að meðferð hefst og síðan í samræmi við hefðbundið klínískt verklag. Sjá kafla 4.2 varðandi ráðlagðar skammtabreytingar á grundvelli heildardaufkyrninga- og blóðflagnafjölda.

Hjá sjúklingum með sJIA og pJIA á að mæla daufkyrninga og blóðflögur við annað innrennsli og síðan samkvæmt góðum klínískum venjum, sjá kafla 4.2.

Blóðfitur

Hækkanir á blóðfitum að meðtöldu heildarkólesteróli, lágbéttni lípópróteini (LDL), háþéttni lípópróteini (HDL) og þríglýseríðum kom fram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab (sjá kafla 4.8). Hjá meirihluta sjúklinga varð engin hækkun á blóðfitum og hækkanir á heildarkólesteróli svöruðu meðferð með blóðfitulækkandi lyfjum.

Hjá sjúklingum með sJIA, pJIA og iktsýki á að mæla blóðfitur 4 til 8 vikum eftir að meðferð með tocilizúmabi hefst. Veita skal sjúklingum meðferð samkvæmt klínískum leiðbeiningum um meðferð við fitublæði á hverjum stað.

Taugafræðilegar raskanir

Læknar eiga að vera á varðbergi gagnvart einkennum sem gætu bent til nýrra tilvika um miðlægar afmýlingarraskanir (central demyelinating disorders). Hugsanleg afmýling í miðtaugakerfinu vegna tocilizúmabs er enn ekki þekkt.

Illkynja sjúkdómar

Aukin hætta er á illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum með iktsýki. Ónæmistemprandi lyf geta aukið hættu á illkynja sjúkdómum.

Bólusetningar

Hvorki á að gefa lifandi né lifandi veiklað bóluefni samtímis tocilizúmabi þar sem ekki hefur verið gengið úr skugga um klínískt öryggi. Í slembiraðaðri, opinni rannsókn á fullorðnum sjúklingum með iktsýki sem fengu tocilizúmab og metótrexat, kom fram áhrifarík svörun við bæði 23-gildri pneumakokka fjölsykru og stífkrampa bóluefni sem var sambærileg við svörun hjá sjúklingum sem fengu eingöngu metótrexat. Mælt er með því að allir sjúklingar, einkum sjúklingar með sJIA og pJIA, ljúki öllum bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar áður en meðferð með tocilizúmabi er hafin. Tíminn sem líður frá bólusetningu með lifandi bóluefni þar til meðferð með tocilizúmabi er hafin ætti að vera samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar varðandi ónæmisbælandi lyf.

Hætta á hjarta- og æðasjúkdómum

Sjúklingar með iktsýki eru í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og á meðferð við áhættuþáttum (t.d. háþrýstingi, blóðfituhækkun) að vera hluti af hefðbundinni umönnun.

Lyfið gefið ásamt TNF-hemlum

Engin reynsla er af notkun tocilizúmabs ásamt TNF-hemlum eða öðrum líffræðilegum meðferðarformum hjá sjúklingum með iktsýki, sJIA eða pJIA. Ekki er mælt með notkun tocilizúmabs ásamt öðrum líffræðilegum lyfjum.

Natríum

Lyfið inniheldur 0,24 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum ml. Þetta jafngildir 0,012% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríum úr fæðu hjá fullorðnum. Tyanne er hins vegar þynnt í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) eða 4,5 mg/ml (0,45%) innrennslislausn. Þetta þarf að hafa í huga hjá sjúklingum sem eru á natríumskertu fæði (sjá kafla 6.6).

Pólýsorbát 80

Lyfið inniheldur 0,8 mg af pólýsorbati 80 í hverju 80 mg hettuglasi, 2 mg af pólýsorbati 80 í hverju 200 mg hettuglasi og 4 mg af pólýsorbati 80 í hverju 400 mg hettuglasi, sem jafngildir 0,2 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Hafa skal þetta í huga hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi.

Sjúklingar með COVID-19

- Ekki hefur verið sýnt fram á verkun tocilizúmabs við meðferð hjá sjúklingum með COVID-19 sem ekki eru með hækkað gildi CRP, sjá kafla 5.1.
- Ekki á að gefa sjúklingum með COVID-19 tocilizúmab ef þeir fá ekki altæka meðferð með barksterum, þar sem ekki er hægt að útiloka aukna dánartíðni hjá þessum hóp, sjá kafla 5.1.

Sýkingar

Ekki á að gefa sjúklingum með COVID-19 tocilizúmabef þeir eru samtímis með aðra virka og alvarlega sýkingu. Heilbrigðisstarfsfólk á að gæta varúðar þegar notkun Tyanne er íhuguð hjá sjúklingum með sögu um endurteknar eða langvinnar sýkingar eða annað undirliggjandi ástand (t.d. ristilsarþbólgu, sykursýki og millivefslungnasjúkdóm) sem getur gert sjúklinga móttækilega fyrir sýkingum.

Eituráhrif á lifur

Sjúklingar sem lagðir eru inn á sjúkrahús með COVID-19 gætu verið með hækkuð gildi ALAT eða ASAT. Bilun í mörgum líffærum, þ.m.t. í lifur, er þekktur fylgikvilli alvarlegs COVID-19. Við ákvörðun um gjöf tocilizúmabs á að vega hugsanlegan ávinning af meðferð við COVID-19 á móti hugsanlegri áhættu sem fylgir bráðameðferð með tocilizúmabi. Ekki er ráðlagt að meðhöndla sjúklinga með COVID-19 og gildi ALAT eða ASAT >10 x efri mörk eðlilegra gilda með tocilizúmabi. Fylgjast á með gildum ALAT/ASAT hjá sjúklingum með COVID-19 samkvæmt gildandi klínísku verklagi.

Blóðfræðileg frávik

Ekki er ráðlagt að meðhöndla sjúklinga með COVID-19 og heildarfjölda daufkyrninga $<1 \times 10^9/l$ eða blóðflagnafjölda $<50 \times 10^3/\mu l$ með tocilizúmabi. Fylgjast á með fjölda daufkyrninga og blóðflagna samkvæmt gildandi klínísku verklagi, sjá kafla 4.2.

Börn

Sjúklingar með sJIA

Atfrumuvirkjunarheilkenni (macrophage activation syndrome; MAS) er alvarlegur lífshættulegur kvilli sem getur komið fram hjá sjúklingum með sJIA. Í klínískum rannsóknum hefur tocilizúmab ekki verið rannsakað hjá sjúklingum í virku MAS-kasti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Samhliða gjöf eins 10 mg/kg skammts af tocilizúmabi og 10-25 mg af metótrexati einu sinni í viku hafði engin klínísk marktæk áhrif á útsetningu fyrir metótrexati.

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum leiddu ekki í ljós nein áhrif metótrexats, bólgueyðandi gigtarlyfja eða barkstera á úthreinsun tocilizúmabs.

Frumuboðar (cytokines), svo sem IL-6 sem örva langvarandi bólgu, bæla tjáningu á CYP450 lifrarensímum. Því getur CYP450 tjáning snúist við þegar hafin er öflug frumuboðahamlandi meðferð, svo sem með tocilizúmabi.

Í *in vitro* rannsóknum á ræktuðum lifrarfrumum úr mönnum var sýnt fram á að IL-6 olli lækkun á CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 ensímtjáningu. Tocilizúmab kemur tjáningu þessara ensíma í eðlilegt horf.

Í rannsókn hjá sjúklingum með iktsýki, minnkuðu gildi simvastatíns (CYP3A4) um 57% einni viku eftir stakan skammt af tocilizúmabi, í gildi sem voru svipuð eða örlítið hærri en þau sem koma fram hjá heilbrigðum einstaklingum.

Þegar meðferð með tocilizúmabi er hafin eða stöðvuð, á að fylgjast með sjúklingum sem taka lyf þar sem skammtar eru aðlagðir að hverjum og einum og umbrotna fyrir tilstilli CYP450 3A4, 1A2 eða 2C9 (t.d. metýlprednisólón, dexametasón, (með hættu á fráhrarfseinkennum vegna sykurstera til inntöku), atorvastatín, kalsíumgangalokar, teófyllín, warfarín, phenprocoumon, fenýtóín, cíklosporín eða benzódíazepín) vegna þess að þörf getur verið á skammtaaukningu til að viðhalda lækningalegum áhrifum. Þar sem helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) er tiltölulega langur geta áhrif tocilizúmabs á starfsemi CYP450 ensíms staðið í nokkrar vikur eftir að meðferð hefur verið stöðvuð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun tocilizúmab á meðgöngu. Dýrarannsókn hefur sýnt aukna hættu á fösturláti/fösturvísu-/fösturdauða við stóran skammt (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Tocilizúmab á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort tocilizúmab skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður tocilizúmabs í mjólk hefur ekki verið rannsakaður hjá dýrum. Taka þarf ákvörðun um hvort halda eigi brjóstagjöf áfram eða stöðva hana eða halda eigi áfram meðferð með tocilizúmabi eða stöðva hana að teknu tilliti til ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð með tocilizúmabi fyrir móður.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar gefa ekki til kynna að tocilizúmab meðferð hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tocilizúmab hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8, sundl).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt var um (komu fyrir hjá $\geq 5\%$ sjúklinga sem fengu tocilizúmab sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum við RA, sJIA, pJIA eða CRS) voru sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, nefkoxsbólga, höfuðverkur, háþrýstingur og hækkað gildi ALAT.

Alvarlegustu aukaverkanirnar voru alvarlegar sýkingar, fylgikvillar ristilsarþbólgu og ofnæmisviðbrögð.

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um (hjá $\geq 5\%$ sjúklinga sem fengu meðferð með tocilizúmabi við COVID-19) voru hækkuð gildi lifrartransamínasa, hægðatregða og þvagfærasýkingar.

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og/eða sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu tocilizúmabs, greint hefur verið frá í birtum vísindagreinum eða komið hafa fram í rannsóknum án íhlutunar eru taldar upp í töflu 1 og töflu 2 og raðað eftir MedDRA líffæraflokkum. Tíðni aukaverkana er flokkuð á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($> 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eða koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sjúklingar með iktsýki

Öryggissnið tocilizúmabs hefur verið rannsakað í 4 rannsóknum með samanburði við lyfleysu (rannsókn II, III, IV og V), einni samanburðarrannsókn við metótrexat (rannsókn I) og í framlengingu þessara rannsókna (sjá kafla 5.1).

Lengd tvíblinda samanburðartímans var 6 mánuðir í fjórum rannsóknum (rannsókn I, III, IV og V) og allt að 2 ár í einni rannsókn (rannsókn II). Í þessum tvíblindu samanburðarrannsóknum fengu 774 sjúklingar tocilizúmab 4 mg/kg ásamt metótrexati, 1.870 sjúklingar fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt metótrexati eða öðrum hefðbundnum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (DMARD) og 288 sjúklingar fengu tocilizúmab 8 mg/kg einlyfja meðferð.

Langtíma rannsóknarhópurinn náði til allra sjúklinga sem fengu að minnsta kosti einn skammt af tocilizúmabi, annaðhvort á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna eða í opnum framhaldshluta þessara rannsókna. Af samtals 4.009 sjúklingum í þessum hópi fengu 3.577 meðferð í a.m.k. 6 mánuði, 3.296 í a.m.k. eitt ár, 2.806 í a.m.k. 2 ár og 1.222 í 3 ár.

Tafla 1: Yfirlit yfir aukaverkanir sem komu fyrir hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu tocilizúmab sem einlyfja meðferð eða ásamt metótrexati eða öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum á tvíblindum samanburðartíma rannsókna eða eftir markaðssetningu lyfsins

MedDRA líffæraflokkur	Tíðniflokkar og aukaverkanir			
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar í efri hluta öndunarvegjar	Húðbeðsbólga, lungnabólga, áblástur í munni, ristill	Ristilsarþbólga	
Blóð og eitlar		Hvítkornafæð, dauðfyrningafæð, blóðfibrínógenlækkun		
Ónæmiskerfi				Bráðaofnæmi (banvænt) ^{1,2,3}
Innkirtlar			Vanstarfsemi skjaldkirtils	
Efnaskipti og næring	Kólesterólhækkun*		Þriglýseríðahækkun	
Taugakerfi		Höfuðverkur, sundl		
Augu		Tárubólga		
Æðar		Háþrýstingur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti, mæði		
Meltingarfæri		Kviðverkur, munnsár, magabólga	Munnbólga, magasár	
Lifur og gall				Lifrarskemmdir af völdum meðferðar, lifrabólga, gula Koma örsjaldan fyrir: Lifrabilun
Húð og undirhúð		Útbrot, kláði, ofsakláði		Stevens-Johnson heilkenni ³
Nýru og þvaggfæri			Nýrnasteinar	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Utlímabjúgur, ofnæmisviðbrögð		
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun á lifrartransamínösum, þyngdaraukning, hækkun á heildargallrauða*		

* Þar með talðar hækkunir sem koma í ljós við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu (sjá hér að neðan)

¹ Sjá kafla 4.3

² Sjá kafla 4.4

³ Þessi aukaverkun greindist við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins, en sást ekki í klínískum samanburðarrannsóknum. Tíðni hennar var áætluð sem efri mörk 95% öryggisbils sem reiknað var út frá heildarfjölda sjúklinga sem voru útsettir fyrir tocilizúmabi í klínískum rannsóknum.

Sýkingar

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum var tíðni allra sýkinga sem tilkynnt var um við notkun tocilizúmabs 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi 127 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár samanborið við 112 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Í langtíma rannsóknarhópnum var heildartíðni sýkinga við notkun tocilizúmabs 108 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár við útsetningu.

Í 6 mánaða klínískum samanburðarrannsóknunum var tíðni alvarlegra sýkinga við notkun tocilizúmabs 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum 5,3 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á meðferð samanborið við 3,9 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt hefðbundnu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Í einlyfja rannsókninni var tíðni alvarlegra sýkinga 3,6 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á meðferð hjá hópnum sem fékk tocilizúmab og 1,5 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá metótrexat-hópnum.

Hjá langtíma rannsóknarhópnum var heildartíðni alvarlegra sýkinga (bakteríu-, veiru- og sveppasýkinga) 4,7 tilvik á hver 100 sjúklingaár. Alvarlegar sýkingar sem tilkynnt var um, sumar þeirra banvænar, voru virkir berklar, sem komið geta fram sem sjúkdómur ýmist í eða utan öndunarvega, ífarandi öndunarfærasýkingar, þ.á m. sýkingar af völdum candida, aspergillus, coccidioidomyces og pneumocystis jirovecii, lungnabólga, húðbeðsbólga, ristill, maga- og garnabólga, sarpbólga, sýklasótt og bakteríuliðbólga. Tilkynnt hefur verið um tilvik tækifærissýkinga.

Millivefslungnasjúkdómur

Skert lungnastarfsemi getur valdið aukinni hættu á sýkingum. Tilkynnt hefur verið um millivefslungnasjúkdóm eftir markaðssetningu (þar með talda lungnabólgu og bandvefsmýndun í lungum) sem í sumum tilfellum leiddi til dauða.

Rof í meltingarvegi

Meðan á 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum stóð var heildartíðni rofs í meltingarvegi 0,26 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á tocilizúmab meðferð. Hjá langtíma rannsóknarhópnum var heildartíðni rofs í meltingarvegi 0,28 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár. Tilkynningar um rof í meltingarvegi við notkun tocilizúmabs voru aðallega skýrðar sem fylgikvillar sarpbólgu að meðtalinni bakteríuskinubólgu, rofi í neðri hluta meltingarvegs, fistli og graftarkýli.

Innrennslistengd viðbrögð

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum var tilkynnt um aukaverkanir í tengslum við innrennsli (valdar aukaverkanir sem áttu sér stað meðan á innrennsli stóð eða innan 24 klukkustunda frá því) hjá 6,9 % sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi og 5,1 % sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Aukaverkanir sem tilkynnt var um meðan á innrennsli stóð voru fyrst og fremst háprýstingsköst; aukaverkanir sem tilkynnt var um innan 24 klukkustunda eftir að innrennsli lauk voru höfuðverkur og húðviðbrögð (útbrot, ofsakláði). Þessar aukaverkanir voru ekki takmarkandi fyrir meðferðina.

Tíðni bráðaofnæmisviðbragða (komu fram hjá samtals 8 af 4.009 sjúklingum, 0,2 %) var nokkru hærra hjá hópnum sem fékk 4 mg/kg skammt en þeim sem fékk 8 mg/kg skammt. Tilkynnt var um klínískt marktæk ofnæmisviðbrögð í tengslum við tocilizúmab þar sem stöðva þurfti meðferð hjá 56 af 4.009 sjúklingum (1,4 %) sem fengu tocilizúmab meðan á klínískum samanburðar- og opnum rannsóknum stóð. Þessi viðbrögð sáust yfirleitt á öðru til fimmta innrennsli með tocilizúmabi (sjá kafla 4.4). Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um bráðaofnæmisviðbrögð sem leiddu til dauða meðan á meðferð með tocilizúmabi stóð (sjá kafla 4.4).

Blóðfræðileg frávík

Daufkynningar

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum fækkaði daufkynningum í undir $1 \times 10^9/l$ hjá 3,4 % sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við $< 0,1$ % sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Hjá um helmingi sjúklinga þar sem heildarfjöldi daufkynninga varð $< 1 \times 10^9/l$ gerðist það innan 8 vikna eftir að meðferð hófst. Tilkynnt var um lækkanir undir $0,5 \times 10^9/l$ hjá 0,3% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Tilkynnt hefur verið um sýkingar samfara daufkynningafæð.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknum og við langtímanotkun var mynstur og tíðni fækkunar daufkynninga sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Blóðflögur

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum fækkaði blóðflögum undir $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ hjá 1,7% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við < 1% sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Þessi fækkun varð án tengsla við blæðingartilvik.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni fækkunar blóðflagna sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um að blóðfrumnafæð hafi komið fram eftir að lyfið var markaðssett.

Hækkuð gildi lifrartransamínasa

Meðan á 6 mánaða samanburðarrannsóknunum stóð komu fram skammvinnar hækkanir á ALAT/ASAT í > 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda hjá 2,1% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg samanborið við 4,9% sjúklinga sem fengu metótrexat og 6,5% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við 1,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum.

Þegar lyfjum sem geta haft eitúráhrif á lifur (t.d. metótrexat) var bætt við einlyfja meðferð með tocilizúmabi, olli það aukinni tíðni slíkra hækkana. Hækkanir á ALAT/ASAT > 5 sinnum efri mörk eðlilegra gilda sáust hjá 0,7% sjúklinga sem fengu einlyfja meðferð með tocilizúmabi og 1,4% þeirra sem fengu tocilizúmab ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi, en hjá meirihluta þeirra var meðferð með tocilizúmab endanlega hætt. Á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna var tíðni óbundins gallrauða (indirect bilirubin) yfir eðlilegum efri mörkum, mæld við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu, var 6,2% hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Alls kom fram hækkun á óbundnum gallrauða um > 1 til 2 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 5,8% sjúklinga og hjá 0,4% sjúklinga kom fram hækkun um > 2 x efri mörk eðlilegra gilda.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni hækkana á ALAT/ASAT sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Blóðfitur

Meðan á 6 mánaða samanburðarrannsóknunum stóð var algengt að tilkynnt væri um hækkanir á blóðfitum, svo sem heildarkólesteróli, þríglýseríðum, LDL kólesteróli og/eða HDL kólesteróli. Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu kom í ljós að hjá um 24% sjúklinga sem fengu tocilizúmab í klínískum rannsóknum urðu viðvarandi hækkanir á heildarkólesteróli $\geq 6,2$ mmól/l og hjá 15% varð viðvarandi hækkun á LDL $\geq 4,1$ mmól/l. Meðferð með blóðfitulækkandi lyfjum leiðrétti blóðfituhækkunina.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni hækkana á blóðfitum sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Illkynja sjúkdómar

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að meta hugsanlega tíðni illkynja sjúkdóma vegna tocilizúmabs. Mat á langtímaöryggi er í gangi.

Húðviðbrögð

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um Stevens-Johnson heilkenni eftir markaðssetningu lyfsins.

Sjúklingar með COVID-19

Mat á öryggi notkunar tocilizúmabs handa sjúklingum með COVID-19 var byggt á 3 slembiröðuðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu (rannsóknir ML42528, WA42380 og WA42511). Alls voru 974 sjúklingar útsettir fyrir tocilizúmabi í þessum rannsóknum. Takmörkuðum gögnum um öryggi var safnað í RECOVERY-rannsókninni og eru þau ekki sýnd hér.

Eftirtaldar aukaverkanir, taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum í töflu 2, hafa verið ákvarðaðar út frá tilvikum sem urðu hjá a.m.k. 3% sjúklinga sem fengu meðferð með tocilizúmabi og oftast en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu í sameinuðu þýði sem unnt var að meta öryggi hjá í klínísku rannsóknunum ML42528, WA42380 og WA42511.

Tafla 2: Aukaverkanir¹ sem voru greindar hjá sameinuðu þýði sem unnt var að meta öryggi hjá í klínískum rannsóknum á notkun tocilizúmabs handa sjúklingum með COVID-19²

MedDRA líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Þvagfærasýking
Efnaskipti og næring		Blóðkalíumlækkun
Geðræn vandamál		Kvíði, svefnleysi
Æðar		Háþrýstingur
Meltingarfæri		Hægðatregða, niðurgangur, ógleði
Lifur og gall		Hækkuð gildi lifrartransamínasa

¹ Sjúklingar eru taldir einu sinni í hverjum flokki, óháð fjölda aukaverkana

² Þ.m.t. aukaverkanir sem úrskurðað var um í WA42511, WA42380 og ML42528 rannsóknunum

Lýsing valinna aukaverkana

Sýkingar

Í sameinuðu þýði sem unnt var að meta öryggi hjá í ML42528, WA42380 og WA42511 rannsóknunum var tíðni sýkinga/alvarlegra sýkinga svipuð hjá COVID-19 sjúklingum sem fengu tocilizúmab (30,3%/18,6%, n=974) og þeim sem fengu lyfleysu (32,1%/22,8%, n=483).

Öryggissnið hjá hópnum sem fékk altæka meðferð með barksterum við inntöku í rannsóknina var í samræmi við öryggissnið tocilizúmabs hjá heildarþýðinu, sem sýnt er í töflu 2. Í þessum undirhóp komu sýkingar fram hjá 27,8% og alvarlegar sýkingar hjá 18,1% sjúklinga sem fengu tocilizúmab í bláæð, en hjá 30,5% og 22,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu, í sömu röð.

Frávik í rannsóknaniðurstöðum

Með fáum undantekningum var tíðni frávika í rannsóknaniðurstöðum almennt svipuð hjá sjúklingum með COVID-19 sem fengu einn eða tvo skammta af tocilizúmabi í bláæð og þeim sem fengu lyfleysu í slembiröðuðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu. Fækkun blóðflagna og dauðfyrninga og hækkun gilda ALAT og ASAT voru algengari hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab í bláæð en hjá þeim sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Sjúklingar með sJIA eða pJIA

Upplýsingar um öryggissnið tocilizúmabs hjá börnum eru teknar saman í köflunum um pJIA og sJIA hér fyrir neðan. Almennt voru aukaverkanir hjá sjúklingum með pJIA og sJIA svipaðar og hjá sjúklingum með iktsýki, sjá kafla 4.8.

Aukaverkanir hjá sjúklingum með pJIA og sJIA sem fengu tocilizúmab eru taldar upp í töflu 3 og raðað eftir MedDRA líffæraflokkum. Tíðni aukaverkana er byggð á eftirfarandi venju: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eða sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tafla 3: Yfirlit yfir aukaverkanir hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA sem fengu tocilizúmab eitt sér eða ásamt MTX í klínískum rannsóknum.

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni		
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
	Sýkingar í efri hluta öndunarvegjar	pJIA, sJIA		
	Nefkoksþólga	pJIA, sJIA		
Taugakerfi				
	Höfuðverkur	pJIA	sJIA	
Meltingarfæri				
	Ógleði		pJIA	
	Niðurgangur		pJIA, sJIA	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað				
	Innrennslistengd viðbrögð		pJIA ¹ , sJIA ²	
Rannsóknaniðurstöður				
	Hækkuð gildi lifrartransamínasa		pJIA	
	Fækkun daufkyrninga	sJIA	pJIA	
	Fækkun blóðflagna		sJIA	pJIA
	Hækkað gildi kólesteróls		sJIA	pJIA

¹ Meðal innrennslistengdra viðbragða hjá sjúklingum með pJIA voru höfuðverkur, ógleði og lágþrýstingur (ekki tæmandi upptalning)

² Meðal innrennslistengdra viðbragða hjá sjúklingum með sJIA voru útbrot, ofsakláði, niðurgangur, óþægindi í efri hluta kviðar (epigastric discomfort), liðverkir og höfuðverkur (ekki tæmandi upptalning)

Sjúklingar með pJIA

Öryggissnið tocilizúmabs við gjöf í bláæð hjá sjúklingum með pJIA hefur verið rannsakað hjá 188 sjúklingum á aldrinum 2 til 17 ára. Heildarútsætning var 184,4 sjúklingaár. Tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með pJIA er sýnd í töflu 3. Aukaverkanir hjá sjúklingum með pJIA voru svipaðar og hjá sjúklingum með iktsýki og sJIA, sjá kafla 4.8. Borið saman við fullorðna sjúklinga með iktsýki var oftast tilkynnt um nefkoksþólgu, höfuðverk, ógleði og fækkun daufkyrninga hjá sjúklingum með pJIA. Sjaldnar var tilkynnt um hækkað gildi kólesteróls hjá sjúklingum með pJIA en hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki.

Sýkingar

Tíðni allra sýkinga sem tilkynnt var um hjá hópnum sem fékk tocilizúmab var 163,7 á hver 100 sjúklingaár. Algengustu sýkingar voru nefkoksþólga og sýkingar í efri hluta öndunarvegjar. Tíðni alvarlegra sýkinga var meiri hjá sjúklingum sem vógu <30 kg og fengu 10 mg/kg af tocilizúmabi (12,2 á hver 100 sjúklingaár) en hjá sjúklingum sem vógu ≥30 kg og fengu 8 mg/kg af tocilizúmabi (4,0 á hver 100 sjúklingaár). Tíðni sýkinga sem leiddu til þess að hlé var gert á skömmtun var einnig meiri hjá sjúklingum sem vógu <30 kg og fengu 10 mg/kg af tocilizúmabi (21,4%) en hjá sjúklingum sem vógu ≥30 kg og fengu 8 mg/kg af tocilizúmabi (7,6%).

Innrennslistengd viðbrögð

Innrennslistengd viðbrögð hjá sjúklingum með pJIA eru skilgreind sem allar aukaverkanir sem verða meðan á innrennsli stendur og innan 24 klukkustunda eftir að því lýkur. Af öllum sjúklingum sem fengu tocilizúmab fundu 11 (5,9%) fyrir innrennslistengdum viðbrögðum meðan á innrennsli stóð og 38 (20,2%) fundu fyrir viðbrögðum innan 24 klukkustunda eftir að innrennsli lauk. Algengustu viðbrögð meðan á innrennsli stóð voru höfuðverkur, ógleði og lágþrýstingur og algengustu viðbrögð sem vart varð við innan 24 klukkustunda eftir að innrennsli lauk voru sundl og lágþrýstingur. Almennar aukaverkanir sem sástu meðan á innrennsli stóð og innan 24 klukkustunda eftir að því lauk svipaðar og hjá sjúklingum með iktsýki og sJIA, sjá kafla 4.8.

Ekki var tilkynnt um nein klínískt marktæk ofnæmisviðbrögð sem tengdust tocilizúmabi sem leiddu til þess að meðferð var stöðvuð.

Daufkyrningar

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu sást fækkun daufkyrninga undir $1 \times 10^9/l$ hjá 3,7% allra sjúklinga sem fengu tocilizúmab.

Blóðflögur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu sást fækkun blóðflagna í $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ hjá 1% allra sjúklinga sem fengu tocilizúmab, án tengdra blæðingartilvika.

Hækkuð gildi lifrartransamínasa

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu sást hækkun á ALAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 3,7% allra sjúklinga sem fengu tocilizúmab og hækkun á ASAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda hjá <1% sjúklinga sem fengu tocilizúmab.

Blóðfitur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í WA19977-rannsókninni á gjöf tocilizúmabs í bláæð sást hækkun á gildi LDL-kólesteróls í ≥ 130 mg/dl hjá 3,4% sjúklinga og hækkun á gildi heildarkólesteróls í ≥ 200 mg/dl hjá 10,4% sjúklinga eftir upphaf rannsóknarinnar, einhvern tímann meðan á rannsóknarmeðferðinni stóð.

Sjúklingar með sJIA

Öryggissnið tocilizúmabs við gjöf í bláæð hjá sjúklingum með sJIA hefur verið rannsakað hjá 112 sjúklingum á aldrinum 2 til 17 ára. Í 12 vikna tvíblindu samanburðarrannsókninni fengu 75 sjúklingar meðferð með tocilizúmabi (8 mg/kg eða 12 mg/kg, eftir líkamsþyngd). Eftir 12 vikur, eða frá því að skipt var yfir í meðferð með tocilizúmabi vegna versunar sjúkdómsins, fengu sjúklingar meðferð í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar.

Almennt voru aukaverkanir svipaðar hjá sjúklingum með sJIA og hjá sjúklingum með iktsýki, sjá kafla 4.8. Tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með sJIA er sýnd í töflu 3. Borið saman við fullorðna sjúklinga með iktsýki var oftár tilkynnt um nefkoksþólgu, fækkun daufkyrninga, hækkuð gildi lifrartransamínasa og niðurgang hjá sjúklingum með sJIA. Sjaldnar var tilkynnt um hækkað gildi kólesteróls hjá sjúklingum með sJIA en hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki.

Sýkingar

Í 12 vikna samanburðarhluta rannsóknarinnar var tíðni allra sýkinga sem tilkynnt var um hjá hópnum sem fékk tocilizúmab í bláæð 344,7 á hver 100 sjúklingaár og 287,0 á hver 100 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar (Hluti II) hélst heildartíðni sýkinga svipuð, 306,6 á hver 100 sjúklingaár.

Í 12 vikna samanburðarhluta rannsóknarinnar var tíðni alvarlegra sýkinga hjá hópnum sem fékk tocilizúmab í bláæð 11,5 á hver 100 sjúklingaár. Eftir eitt ár í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar hélst heildartíðni alvarlegra sýkinga stöðug, 11,3 á hver 100 sjúklingaár. Alvarlegar sýkingar sem tilkynnt var um voru svipaðar og sést hefur hjá sjúklingum með iktsýki, auk hlaupabólu og miðeyrnabólgu.

Innrennslistengd viðbrögð

Innrennslistengd viðbrögð eru skilgreind sem allar aukaverkanir sem verða meðan á innrennsli stendur og innan 24 klukkustunda eftir að því lýkur. Í 12 vikna samanburðarhluta rannsóknarinnar fundu 4% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab fyrir aukaverkunum meðan á innrennsli stóð. Ein þessara aukaverkana (ofsabjúgur) var talin alvarleg og lífshættuleg og fékk sá sjúklingur ekki frekari rannsóknarmeðferð.

Í 12 vikna samanburðarhluta rannsóknarinnar fundu 16% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab og 5,4% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu fyrir aukaverkun innan 24 klukkustunda eftir innrennsli. Meðal aukaverkana hjá hópnum sem fékk tocilizúmab voru útbrot, ofsakláði, niðurgangur, óþægindi í efri hluta kviðar (epigastric discomfort), liðverkir og höfuðverkur (ekki tæmandi upptalning). Ein þessara aukaverkana, ofsakláði, var talin alvarleg.

Tilkynnt var um klínískt marktæk ofnæmisviðbrögð sem tengdust tocilizúmab og leiddu til þess að viðkomandi hætti þátttöku í rannsókninni hjá 1 af 112 sjúklingum (< 1%) sem fengu tocilizúmab í samanburðarhluta rannsóknarinnar eða í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar.

Daufkyrningar

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 vikna samanburðarhluta rannsóknarinnar sást fækkun daufkyrninga undir $1 \times 10^9/l$ hjá 7% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab, en engin fækkun sást hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar sást fækkun daufkyrninga undir $1 \times 10^9/l$ hjá 15% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab.

Blóðflögur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 vikna samanburðarhluta rannsóknarinnar sást fækkun blóðflagna í $\leq 100 \times 10^3/\mu l$ hjá 3% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu og 1% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab.

Í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar sást fækkun blóðflagna undir $100 \times 10^3/\mu l$ hjá 3% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab, án tengdra blæðingartilvika.

Hækkun gildi lifrartransamínasa

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 vikna samanburðarhluta rannsóknarinnar sást hækkun á ALAT og ASAT í $\geq 3 \times$ efri mörk eðlilegra gilda hjá 5% og 3% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab en hjá 0% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu.

Í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar sást hækkun á ALAT og ASAT í $\geq 3 \times$ efri mörk eðlilegra gilda hjá 12% og 4% sjúklinga sem fengu tocilizúmab.

Immunoglóbúlín G

Gildi IgG lækka á meðan meðferð stendur. Lækkun niður í lægri eðlileg mörk kom fram hjá 15 sjúklingum á einhverjum tímapunkti í rannsókninni.

Blóðfitur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 vikna samanburðarhluta (í WA18221-rannsókninni) sást hækkun á gildi LDL-kólesteróls í $\geq 130 \text{ mg/dl}$ hjá 13,4% sjúklinga og hækkun á gildi heildarkólesteróls í $\geq 200 \text{ mg/dl}$ hjá 33,3% sjúklinga eftir upphaf rannsóknarinnar, einhvern tímann meðan á rannsóknarmeðferðinni stóð.

Í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar (WA18221-rannsóknin) sást hækkun á gildi LDL-kólesteróls í $\geq 130 \text{ mg/dl}$ hjá 13,2% sjúklinga og hækkun á gildi heildarkólesteróls í $\geq 200 \text{ mg/dl}$ hjá 27,7% sjúklinga eftir upphaf rannsóknarinnar, einhvern tímann meðan á rannsóknarmeðferðinni stóð.

Sjúklingar með CRS

Öryggi notkunar tocilizúmabs handa sjúklingum með CRS hefur verið metið með afturskyggni greiningu á gögnum úr klínískum rannsóknum, þar sem 51 sjúklingur fékk meðferð með 8 mg/kg af tocilizúmabi í bláæð (12 mg/kg fyrir sjúklinga sem vógu minna en 30 kg), með eða án stórra viðbótarskammta af barksterum, við alvarlegu eða lífshættulegu CRS af völdum T-frumna sem tjáðu blendingsviðtaka fyrir mótefnavaka (chimeric antigen receptor). Miðgildisfjöldi gefinna skammta af tocilizúmabi var 1 (á bilinu 1-4 skammtar).

Ónæmingargeta

Mótefni gegn tocilizúmabi getur myndast við meðferð með tocilizúmabi. Tengsl milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana geta komið fram.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun tocilizúmabs. Tilkynnt var um eitt tilvik ofskömmtnunar fyrir slysi þar sem sjúklingur með mergæxli fékk einn 40 mg/kg skammt. Engar aukaverkanir komu fram.

Engar alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu allt að 28 mg/kg stakan skammt af tocilizúmabi þótt vart yrði við skammtatakmarkandi daufkyrningafæð.

Börn

Ekki hefur verið tilkynnt um ofskömmtnun hjá börnum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, interleukínhemlar, ATC flokkur: L04AC07.

Tyenne er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Verkunarháttur

Tocilizúmab binst sértækt bæði uppleysanlegum og himnubundnum IL-6 viðtökum (sIL-6R og mIL-6R). Sýnt hefur verið fram á að tocilizúmab hamlar sIL-6R og mIL-6R miðlaðri merkjagjöf. IL-6 er fjölvirkur, for-bólgu frumuboði (cytokine) myndaður af ýmsum frumugerðum, þar á meðal T- og B-frumum, einkjörnungum og trefjakímfrumum. IL-6 tekur þátt í ýmsum lífeðlisfræðilegum ferlum, svo sem T-frumu virkjun, virkjun ímmúnóglóbúlín-seytingar, virkjun bráðastigs próteinmyndunar í lifur og örvun blóðkornamyndunar. IL-6 hefur tengst meingerð sjúkdóma á borð við bólgusjúkdóma, beinþynningu og æxlismyndun.

Lyfhrif

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu tocilizúmab varð vart við hraða lækkun á C hvarfgjörnu próteini (CRP), blóðsökki (ESR), A-sterkjulíki í sermi (serum amyloid A) og fibrínógeni. Í samræmi við áhrif á bráðastigshvarfefni tengdist meðferð með tocilizúmabi lækkun á blóðflagnafjölda innan eðlilegra marka. Hækkun varð á blóðrauðagildum við það að tocilizúmab dró úr IL-6 stýrðum áhrifum á hepcidínmyndun til þess að auka aðgengi að járni. Hjá sjúklingum á tocilizúmabmeðferð sáust lækkuð gildi CRP niður í eðlileg gildi strax í 2. viku og hélt lækkunin áfram meðan á meðferð stóð.

Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu tocilizúmab í skömmtnum frá 2 til 28 mg/kg náði heildardaufkyrningafjöldi lágmarki 3 til 5 dögum eftir lyfjagjöf. Eftir það fjölgaði daufkyrningum aftur

í átt að grunngildi á skammtaháðan hátt. Svipað mynstur á heildardaufkyrningafjölda sást hjá iktsýkisjúklingum eftir gjöf tocilizúmabs (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum með COVID-19 sem fengu einn 8 mg/kg skammt af tocilizúmabi í bláæð sáust lækkuð gildi CRP niður í eðlileg gildi strax á degi 7.

Sjúklingar með iktsýki

Klínísk virkni og öryggi

Virkni tocilizúmabs við að draga úr teiknum og einkennum iktsýki var metin í fimm slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra rannsóknum. Í rannsókn I-V tóku þátt sjúklingar ≥ 18 ára með virka iktsýki sem greind var samkvæmt viðmiðunum American College of Rheumatology (ACR) og með a.m.k. átta auma og sex bólgna liði við upphaf rannsóknar.

Í rannsókn I var tocilizúmab gefið í bláæð á 4 vikna fresti sem einlyfja meðferð. Í rannsókn II, III og V var tocilizúmab gefið í bláæð á 4 vikna fresti með metótrexati samanborið við lyfleysu með metótrexati. Í rannsókn IV var tocilizúmab gefið í bláæð á 4 vikna fresti ásamt öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við lyfleysu ásamt öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Aðalmælikvarði hverrar af rannsóknunum fimm var hlutfall sjúklinga sem náðu svöruninni ACR 20 í 24. viku.

Rannsókn I mat 673 sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð með metótrexati síðustu sex mánuðina fyrir slembiröðunina og sem höfðu ekki hætt fyrri meðferð með metótrexati vegna klínískt mikilvægra eituráhrifa eða skorts á svörun. Meirihluti (67%) sjúklinga hafði ekki fengið metótrexat áður. 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi voru gefnir á 4 vikna fresti sem einlyfja meðferð. Samanburðarhópurinn fékk vikulega metótrexat (skammtur títraður úr 7,5 mg í hámark 20 mg á viku á 8 vikna tímabili).

Rannsókn II, tveggja ára rannsókn með skipulögðum greiningum í 24. viku, 52. viku og 104. viku, mat 1.196 sjúklinga sem voru ekki með næga, klíníska svörun við metótrexati. 4 eða 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi eða lyfleysa voru gefnir á 4 vikna fresti í blindri meðferð í 52 vikur ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg vikulega). Eftir 52. viku gátu allir sjúklingar fengið opna meðferð með tocilizúmabi 8 mg/kg. Af þeim sjúklingum sem luku rannsókninni og fengu upphaflega lyfleysu ásamt metótrexati fengu 86% opna meðferð með tocilizúmabi 8 mg/kg á 2. ári. Aðalmælikvarði í 24. viku var hlutfall sjúklinga sem náðu svöruninni ACR 20. Í 52. viku og 104. viku voru aðrir helstu mælikvarðar að koma í veg fyrir liðskemmd og bæta líkamsstarfsemi.

Rannsókn III mat 623 sjúklinga sem voru ekki með næga, klíníska svörun við metótrexati. Gefnir voru 4 eða 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi eða lyfleysa á 4 vikna fresti ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg á vikulega).

Rannsókn IV mat 1.220 sjúklinga sem voru ekki með næga svörun við iktsýkis meðferðinni sem þeir voru á með einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Gefnir voru 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi eða lyfleysa á 4 vikna fresti ásamt stöðugum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum.

Rannsókn V mat 499 sjúklinga sem voru með ófullnægjandi, klíníska svörun eða þöldu ekki eitt eða fleiri lyf með TNF-hemlum. Meðferðin með TNF-hemlinum var stöðvuð fyrir slembiúrtakið. Gefnir voru 4 eða 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi eða lyfleysa á 4 vikna fresti ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg vikulega).

Klínísk svörun

Í öllum rannsóknunum voru sjúklingar sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg með tölfræðilega marktækt hærri ACR 20, 50, 70 svörunartíðni eftir 6 mánuði samanborið við viðmiðunartíðni (tafla 4). Í rannsókn I var sýnt fram á yfirburði tocilizúmabs 8 mg/kg fram yfir virka samanburðarlyfið metótrexat.

Meðferðaráhrif voru svipuð hjá sjúklingum óháð iktsýkisþætti, aldri, kyni, kynþætti, fjölda fyrri meðferða eða sjúkdómsástandi. Lyfið fór fljótt að verka (jafnvel í 2. viku) og svörun hélt yfirleitt

áfram að batna eftir því sem á meðferðina leið. Áframhaldandi, varanleg svörun sást í meira en 3 ár í opnu framhaldsrannsóknunum I-V.

Hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg varð vart við marktækar framfarir í hverjum þætti ACR svörunarinnar. Þar má nefna tölur um auma og bólga liði, heildarmat sjúklinga og lækna, fötlunarstuðul, mat á verkjum og CRP samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu með metótrexati eða öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum í öllum rannsóknunum.

Hjá sjúklingum í rannsóknum I-V var meðal sjúkdómsvirknistig (DAS28) 6,5-6,8 við grunnlínu. Marktæk minnkun á DAS28 miðað við grunnlínu (meðalframfarir) sem nam 3,1-3,4 kom fram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab miðað við samanburðar sjúklinga (1,3-2,1). Hlutfall sjúklinga sem náðu DAS28 klínísku sjúkdómshléi (DAS28 < 2,6) var marktækt hærra hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab (28-34%) miðað við 1-12% hjá samanburðarsjúklingum eftir 24 vikur. Í rannsókn II voru 65% sjúklinga með DAS28 < 2,6 í 104. viku samanborið við 48% í 52. viku og 33% sjúklinga í 24. viku.

Í úrtaksgreiningu rannsókna II, III og IV var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20, 50 og 70 svörun marktækt hærra (59% á móti 50%, 37% á móti 27%, 18% á móti 11% fyrir hverja tölu um sig) hjá hópnum sem fékk tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi á móti þeim sem fengu tocilizúmab 4 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi ($p < 0,03$). Á svipaðan hátt var hlutfall sjúklinga sem náðu DAS28 sjúkdómshléi (DAS28 < 2,6) marktækt hærra (31% á móti 16% fyrir hvorn hóp um sig) hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi en hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 4 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi ($p < 0,0001$).

Tafla 4: ACR svaranir í samanburðarrannsóknum með lyfleysu/metótrexat/sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD) (Hundraðshluti sjúklinga)

	Rannsókn I AMBITION		Rannsókn II LITHE		Rannsókn III OPTION		Rannsókn IV TOWARD		Rannsókn V RADIATE	
vika	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
ACR 20										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
ACR 50										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
ACR 70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - Tocilizúmab

MTX - Metótrexat

PBO - Lyfleysa

DMARD - Sjúkdómstemprandi gigtarlyf

** - $p < 0,01$, TCZ á móti lyfleysu + MTX/DMARD

*** - $p < 0,0001$, TCZ á móti lyfleysu + MTX/DMARD

Meiriháttar klínísk svörun

Eftir 2 ára meðferð með tocilizúmabi ásamt metótrexati náðu 14% sjúklinga meiriháttar klínískri svörun (varanleg ACR70 svörun í 24 vikur eða lengur).

Röntgensvörun

Í rannsókn II var hömlun á liðabyggingarskemmdum metin með röntgenmyndatöku hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun við MTX og tjáð sem breyting á umbreyttu Sharp stigi og þáttum þess, úrátustigi (erosion score) og þrengingarstigi liðrýmis. Hömlun á liðabyggingarskemmdum sást sem marktækt minni versnun á röntgenmyndum hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab miðað við samanburðarhóp (tafla 5).

Í opnum framhaldshluta rannsóknar II hélt hindrun á versnun liðaskemmda áfram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab ásamt metótrexati á öðru ári meðferðarinnar. Meðalbreyting frá grunnildi Sharp-Genant stigunar í 104. viku var marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt metótrexati ($p < 0,0001$) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati.

Tafla 5. Meðalbreytingar á röntgenmyndum á 52 vikum í rannsókn II

	PBO + MTX (+ TCZ frá 24. viku) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Heildar Sharp-Genant stig	1,13	0,29*
Úrátustig	0,71	0,17*
LRP stig	0,42	0,12**

PBO - Lyfleysa

MTX - Metótrexat

TCZ - Tocilizúmab

LRP - Liðrýmisþrenging

* - $p \leq 0,0001$, TCZ á móti lyfleysu + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ á móti lyfleysu + MTX

Eftir 1 árs meðferð með tocilizúmabi ásamt metótrexati sýndu 85% sjúklinga ($n=348$) enga versnun liðaskemmda, þ.e. breyting á heildar-Sharp-stigun (Total Sharp Score) var núll eða minni samanborið við 67% sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati ($n=290$) ($p \leq 0,001$). Þetta hélst eftir 2 ára meðferð (83%; $n=353$). Hjá nítiu og þrjú prósent (93%; $n=271$) sjúklinga varð engin versnun milli 52. viku og 104. viku.

Heilsutengdar og lífsgæða útkomur

Sjúklingar sem fengu tocilizúmab tilkynntu um framfarir í öllum útkomum sem vörðuðu tilkynningar frá sjúklingum (Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), Short Form-36 og Functional Assessment of Chronic Illness therapy spurningalistum). Tölfræðilega marktækar framfarir á stigum HAQ-DI komu fram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab samanborið við sjúklinga sem fengu sjúkdómstemprandi gigtarlyf. Meðan á opnum hluta rannsóknar II stóð hélst aukning líkamlegrar færni í allt að 2 ár. Í 52. viku var meðalbreyting á stigum HAQ-DI -0.58 hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt metótrexati, samanborið við -0.39 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati. Meðalbreyting á stigum HAQ-DI hélst enn í 104. viku hjá hópnum sem fékk tocilizúmab 8 mg/kg ásamt metótrexati (-0.61).

Blóðrauðagildi

Tölfræðilega marktækar framfarir á blóðrauðagildum komu fram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab samanborið við þá sem fengu sjúkdómstemprandi gigtarlyf ($p < 0,0001$) í 24. viku. Meðal blóðrauðagildi hækkuðu í 2. viku og héldust innan eðlilegra marka fram í 24. viku.

Tocilizúmab í samanburði við adalimúmab einlyfjameðferð

Rannsókn VI (WA19924), tvíblind 24 vikna rannsókn sem bar saman tocilizúmab einlyfjameðferð og adalimúmab einlyfjameðferð þar sem mat var lagt á 326 sjúklinga með iktsýki sem þöldu ekki metótrexat eða þar sem áframhaldandi meðferð með metótrexati þótti ekki viðeigandi (þar með taldir sjúklingar sem svöruðu ekki metótrexat meðferð). Sjúklingar í tocilizúmab hópi fengu tocilizúmab (8 mg/kg) innrennsli í bláæð á 4 vikna fresti og innðælingu undir húð með lyfleysu á 2 vikna fresti. Sjúklingum í adalimúmab hópnum var gefið adalimúmab með innðælingu undir húð (40 mg) á 2 vikna fresti ásamt lyfleysu með innrennsli í bláæð á 4 vikna fresti. Sýnt var fram á með tölfræðilega marktækum mun að tocilizúmab meðferð hafði meiri sjúkdómstemprandi áhrif en adalimúmab frá grunnildi fram í 24. viku miðað við aðalendapunkt sem er breyting í DAS28 og einnig fyrir alla annarsstigs endapunktana (tafla 6).

Tafla 6: Virkni niðurstöður úr rannsókn VI (WA19924)

	ADA + lyfleysa (i.v.) N = 162	TCZ + lyfleysa (s.c.) N = 163	p-gildi ^(a)
Aðal endapunktur – Meðalbreyting frá grunnlínu að 24. viku			
DAS28 (leiðrétt meðalgildi)	-1,8	-3,3	
Mismunur á leiðréttu meðalgildi (95% CI)		-1,5 (-1,8, -1,1)	<0,0001
Annarsstigs endapunktur hlutfall sjúklinga sem svara meðferð við 24. viku ^(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 svörun, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 svörun, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 svörun, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^ap gildi er leiðrétt fyrir tegund og tímalengd RA fyrir alla endapunkta og að auki upphafsgildi fyrir alla samfellda endapunkta.

^b Svara ekki meðferð, áætlanir sem notaðar eru þar sem gögn vantar. Margfeldni stýrt með Bonferroni-Holm aðferð.

Heildaraukaverkanir voru svipaðar milli tocilizúmabs og adalimúmabs. Hlutfall sjúklinga með alvarlegar aukaverkanir skiptist jafnt á milli meðferðarhópanna (tocilizúmab 11,7% samanborið við adalimúmab 9,9%). Eðli aukaverkana í tocilizúmab hópnum var í samræmi við þekkt öryggi tocilizúmab og fjöldi aukaverkana sem tilkynntar voru var svipaður og fram kemur í töflu 1. Tilkynnt var um hærri tíðni sýkinga í tocilizúmab hópnum (48% á móti 42%), en enginn munur var á tíðni alvarlegra sýkinga (3,1%). Rannsóknarmeðferðirnar leiddu báðar til samskonar breytinga á rannsóknargildum (lækkun í gildum daufkyrninga og blóðflaga, hækkun í ALAT, ASAT og blóðfitu), hinsvegar voru breytingarnar og tíðni frávika meiri hjá tocilizúmab samanborið við adalimúmab. Hjá fjórum (2,5%) sjúklingum í tocilizúmab hópnum og tveimur (1,2%) sjúklingum í adalimúmab hópnum varð lækkun af CTC gráðu 3 eða 4 á fjölda daufkyrninga. Hjá ellefu (6,8%) sjúklingum í tocilizúmab hópnum og fimm (3,1%) sjúklingum í adalimúmab hópnum varð hækkun á ALAT af CTC gráðu 2 eða meira. Meðal LDL aukning frá grunnlínu var 0,64 mmól/l (25 mg/dl) fyrir sjúklinga í tocilizúmab hópnum og 0,19 mmól/l (7 mg/dl) fyrir sjúklinga í adalimúmab hópnum. Öryggið í tocilizúmab hópnum var í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar fyrir tocilizúmab og engar nýjar eða óvæntar aukaverkanir komu fram (sjá töflu 1).

Sjúklingar með nýgreinda iktsýki sem ekki hafa fengið metótrexat

Í rannsókn VII (WA19926), 2 ára rannsókn þar sem frumgreining niðurstaðna var áætluð eftir 52 vikur, var mat lagt á 1.162 fullorðna sjúklinga með miðlungs alvarlega eða alvarlega, virka nýgreinda iktsýki (meðallengd sjúkdóms ≤ 6 mánuðir), sem ekki höfðu fengið metótrexat. U.þ.b. 20% sjúklinganna höfðu áður fengið meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum öðrum en metótrexati. Í þessari rannsókn var lagt mat á virkni samsettrar meðferðar með 4 eða 8 mg/kg af tocilizúmabi sem gefið var í bláæð á 4 vikna fresti, ásamt metótrexati, einlyfjameðferð með 8 mg/kg af tocilizúmabi sem gefið var í bláæð og einlyfjameðferð með metótrexati við að draga úr teikum og einkennum liðskemmda og hægja á versnun þeirra, í 104 vikur. Aðalendapunktur var hlutfall sjúklinga sem náði DAS28 sjúkdómshléi (DAS28 < 2,6) í viku 24. Marktækt herra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk 8 mg/kg af tocilizúmabi ásamt metótrexati og í hópnum sem fékk einlyfjameðferð með tocilizúmabi náði þessu marki, borið saman við sjúklinga sem eingöngu fengu metótrexat. Hópurinn sem fékk 8 mg/kg af tocilizúmabi ásamt metótrexati sýndi einnig tölfraðilega marktækar niðurstöður varðandi helstu viðbótarendapunkta. Tölulega meiri svörun náðist varðandi alla viðbótarendapunkta í hópnum sem fékk einlyfjameðferð með 8 mg/kg af tocilizúmabi en í hópnum sem eingöngu fékk metótrexat, þ.m.t. myndgreiningarlega endapunkta. Í þessari rannsókn var ACR/EULAR sjúkdómshlé (bæði samkvæmt Boolean og Index skilgreiningu) einnig greint sem fyrirfram skilgreindur könnunarendapunktur, og náðist meiri svörun í hópnum sem fengu tocilizúmab. Niðurstöður úr rannsókn VII eru sýndar í töflu 7.

Tafla 7: Niðurstöður varðandi virkni úr rannsókn VII (WA19926) á sjúklingum með nýgreinda iktsýki sem ekki hafa fengið metótrexat

			TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + lyfleysa N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Lyfleysa + MTX N=287
Aðalendapunktur						
DAS28 sjúkdómshlé						
	Vika 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Helstu viðbótarendapunktur						
DAS 28 sjúkdómshlé						
	Vika 52	ACR, n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR						
	Vika 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
		ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
		ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
	Vika 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
		ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
		ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (leiðrétt meðalbreyting frá upphafi)						
	Vika 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Myndgreiningarlegir endapunktur (meðalbreyting frá upphafi)						
	Vika 52	umbreytt heildar Sharp stig (mTSS)	0,08***	0,26	0,42	1,14
		Úrátustig	0,05**	0,15	0,25	0,63
		Liðbilsþrenging	0,03	0,11	0,17	0,51
		Ekki versnun samkvæmt myndgreiningu n (%)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
		(breyting á mTSS um ≤0 frá upphafi)				
Könnunarendapunktur						
	Vika 24: ACR/EULAR Boolean sjúkdómshlé, n (%)		47 (18,4) ‡	38 (14,2)	43 (16,7) ‡	25 (10,0)
	ACR/EULAR Index sjúkdómshlé, n (%)		73 (28,5) ‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
	Vika 52: ACR/EULAR Boolean sjúkdómshlé, n (%)		59 (25,7) ‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	ACR/EULAR Index sjúkdómshlé, n (%)		83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - umbreytt heildar Sharp stig (modified Total Sharp Score)

JSN - Liðbilsþrenging (Joint space narrowing)

Allur samanburður varðandi virkni er við lyfleysu + MTX. ***p≤0,0001; **p<0,001; *p<0,05;

‡p-gildi <0,05 borið saman við lyfleysu + MTX, en um könnunarendapunkt var að ræða (ekki tekin með í forgangsöröðun tölfraðiprófa og því ekki athuguð með tilliti til margfeldis (multiplicity))

COVID-19

Klínísk verkun

RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) samvinnurannsókn á fullorðnum einstaklingum sem lögðust inn á sjúkrahús greindir með COVID-19

RECOVERY var stór, slembiröðuð, opin, fjölsetra samanburðarrannsókn sem gerð var í Bretlandi til að meta verkun og öryggi hugsanlegra meðferðarúræða fyrir fullorðna sjúklinga sem höfðu lagst inn á sjúkrahús með alvarlegan COVID-19. Allir gjaldgengir sjúklingar fengu venjubundna meðferð og var slembiraðað í upphafi rannsóknarinnar (aðalslembiröðun). Sjúklingar sem voru gjaldgengir í rannsóknina voru með klínískan grun um SARS-CoV-2 sýkingu eða staðfestingu hennar á rannsóknarstofu og engar læknisfræðilegar frábendingar gegn neinum þeirra meðferðarúræða sem í boði voru. Sjúklingar með klínískar vísbendingar um versnandi COVID-19 (skilgreindur sem súrefnismettun <92% í venjulegu andrúmslofti eða súrefnismeðferð, auk CRP ≥75 mg/l) voru gjaldgengir í aðra slembiröðun til að fá annað hvort tocilizúmab í bláæð eða eingöngu venjubundna meðferð.

Greining á verkun var gerð hjá meðferðarþýðinu (intent-to-treat, ITT), sem í voru 4.116 sjúklingar og var 2.022 sjúklingum slembiraðað til að fá tocilizúmab + venjubundna meðferð og 2.094 sjúklingum slembiraðað til að fá eingöngu venjubundna meðferð. Lýðfræðilegir eiginleikar og einkenni sjúkdómsins hjá meðferðarþýðinu voru með svipuðum hætti í báðum meðferðarhópunum. Meðalaldur

Þátttakenda var 63,6 ár (staðalfrávik [SD] 13,6 ár). Meirihluti sjúklinga var karlkyns (67%) og af hvítum kynstofni (76%). Miðgildi (bil) þéttni CRP var 143 mg/l (75-982).

Við upphaf rannsóknarinnar þurftu 0,2% sjúklinganna (n=9) ekki súrefnisgjöf, 45% sjúklinganna þurftu súrefni með litlu flæði, 41% sjúklinganna þurftu öndunarstuðning án inngríps eða súrefni með miklu flæði og 14% sjúklinganna þurftu öndunarvél; 82% fengu altæka meðferð með barksterum (skilgreint sem sjúklingar þar sem altæk meðferð með barksterum var hafin fyrir eða við slembiröðun). Algengustu fylgisjúkdómarnir voru sykursýki (28,4%), hjartasjúkdómur (22,6%) og langvinnur lungnasjúkdómur (23,3%).

Aðalmælibreytan var tími fram að dauðsfalli, allt að degi 28. Áhættuhlutfall fyrir samanburð á hópnum sem fékk tocilizúmab + venjubundna meðferð og hópnum sem fékk eingöngu venjubundna meðferð var 0,85 (95% öryggismörk: 0,76 til 0,94), sem var tölfræðilega marktæk niðurstaða ($p=0,0028$). Líkur á að látaast allt að degi 28 voru metnar 30,7% í hópnum sem fékk tocilizúmab og 34,9% í hópnum sem fékk eingöngu venjubundna meðferð. Munur á áhættu var metinn -4,1% (95% öryggismörk: -7,0% til -1,3%), sem var í samræmi við frumgreininguna. Áhættuhlutfall hjá fyrirfram skilgreindum undirhóp sjúklinga sem fékk altæka meðferð með barksterum við inntöku í rannsóknina var 0,79 (95% öryggismörk: 0,70 til 0,89) og hjá fyrirfram skilgreindum undirhóp sem ekki fékk altæka meðferð með barksterum við inntöku í rannsóknina var það 1,16 (95% öryggismörk: 0,91 til 1,48).

Miðgildi tíma fram að útskrift af sjúkrahúsi var 19 dagar í hópnum sem fékk tocilizúmab + venjubundna meðferð og >28 dagar í hópnum sem fékk venjubundna meðferð (áhættuhlutfall [95% öryggismörk] = 1,22 [1,12 til 1,33]).

Hlutfall af þeim sjúklingum sem ekki þurftu öndunarvél við upphaf rannsóknarinnar, sem þurftu öndunarvél eða dóu til og með degi 28 var 35% (619/1.754) í hópnum sem fékk tocilizúmab + venjubundna meðferð og 42% (754/1.800) í hópnum sem fékk eingöngu venjubundna meðferð (áhættuhlutfall [95% öryggismörk] = 0,84, [0,77 til 0,92] $p<0,0001$).

Börn

Sjúklingar með sJIA

Klínísk virkni

Virkni tocilizúmabs við meðhöndlun á virkum sJIA sjúkdómi var metin í 12 vikna slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn á tveimur samhliða hópum, með samanburði við lyfleysu. Sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni höfðu haft virkan sjúkdóm að minnsta kosti í 6 mánuði í heild en höfðu ekki einkenni sem kröfðust stærri steraskammta en sem samsvarar 0,5 mg/kg af prednisoni. Áhrif meðferðarinnar á átfrumuvirkjunarheilkenni hafa ekki verið rannsökuð.

Sjúklingum (sem ýmist fengu meðferð með metótrexati eða ekki) var slembiraðað í annan tveggja meðferðarhópa (tocilizúmab:lyfleysa = 2:1), 75 sjúklingar fengu tocilizúmab innrennsli á 2 vikna fresti, annaðhvort 8 mg/kg fyrir sjúklinga ≥ 30 kg eða 12 mg/kg fyrir sjúklinga < 30 kg, og 37 sjúklingar fengu innrennsli með lyfleysu á 2 vikna fresti. Stigminnkandi skömmtun barkstera var leyfð frá sjöttu viku hjá sjúklingum sem höfðu náð JIA ACR70 svörun. Eftir 12 vikur eða eftir að rannsóknarmeðferð var hætt vegna versnunar sjúkdóms voru sjúklingar meðhöndlaðir í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar, með skömmtum sem reiknaðir voru út frá líkamsþyngd.

Klínísk svörun

Aðalmælibreytan var hlutfall sjúklinga sem náði a.m.k. 30% bata samkvæmt JIA ACR viðmiðum (JIA ACR30 svörun) eftir 12 vikur, án hækkaðs líkamshita (líkamshiti aldrei $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ á undanförunum 7 dögum). 85% (64/75) af sjúklingum sem fengu tocilizúmab og 24,3% (9/37) af sjúklingum sem fengu lyfleysu náðu þessum áfanga. Mismunur á þessum hlutföllum var mjög marktækur ($p<0,0001$).

Hlutfall sjúklinga sem náði JIA ACR 30, 50, 70 eða 90 svörun er sýnt í töflu 8.

Tafla 8: JIA ACR svörunarhlutfall eftir 12 vikur (% sjúklinga)

Svörunarhlutfall	Tocilizúmab N = 75	Lyfleysa N = 37
JIA ACR 30	90,7% ¹	24,3%
JIA ACR 50	85,3% ¹	10,8%
JIA ACR 70	70,7% ¹	8,1%
JIA ACR 90	37,3% ¹	5,4%

¹ $p < 0,0001$, tocilizúmab borið saman við lyfleysu

Almenn verkun

85% þeirra sjúklinga sem fengu tocilizúmab og höfðu hita af völdum sJIA við upphaf rannsóknar voru hitalausir (líkamshiti aldrei $\geq 37,5^\circ\text{C}$ á undanförunum 14 dögum) eftir 12 vikur, borið saman við aðeins 21% af sjúklingum sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$).

Leiðrétt meðalbreyting á verkjum samkvæmt sjónrænum mælikvarða eftir 12 vikna meðferð með tocilizúmab var lækking um 41 stig á kvarðanum 0100, borið saman við lækking um 1 stig hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$).

Stigminnkandi skömmtun barkstera

Hjá sjúklingum sem náðu JIA ACR70 svörun var stigminnkandi skömmtun barkstera leyfð. 17 sjúklingar (24%) sem fengu tocilizúmab gátu minnkað barksteraskammta sína um a.m.k. 20% fram að 12. viku án þess að fá í kjölfarið skyndilega versnun svörunar í JIA ACR30 eða almenn einkenni, borið saman við 1 sjúkling (3%) sem fékk lyfleysu ($p = 0,028$). Haldið var áfram að minnka skammta barkstera og höfðu 44 sjúklingar hætt notkun barkstera til inntöku í 44. viku, en héldu sömu JIA ACR svörun.

Heilsutengdar og lífsgæða útkomur

Eftir 12 vikur var hlutfall þeirra sjúklinga sem fengu tocilizúmab og sýndu lágmarksbata sem taldist klínískt mikilvægur samkvæmt Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index spurningalistanum (skilgreint sem lækking heildarstiga einstaklings um $\geq 0,13$) marktækt hærra en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, 77% borið saman við 19% ($p < 0,0001$).

Rannsóknaniðurstöður

Hjá 50 af 75 sjúklingum sem fengu tocilizúmab (67%) voru blóðrauðagildi undir neðri mörkum eðlilegra gilda við upphaf rannsóknar. Hjá 40 þessara sjúklinga (80%) höfðu blóðrauðagildi hækkað upp í eðlileg gildi í 12. viku, borið saman við 2 af 29 sjúklingum sem fengu lyfleysu (7%) og höfðu blóðrauðagildi undir neðri mörkum eðlilegra gilda við upphaf rannsóknar ($p < 0,0001$).

Sjúklingar með pJIA

Klínísk virkni

Virkni tocilizúmabs var metin í rannsókninni WA19977, sem skipt var í þrjá hluta, þ.m.t. opin framhaldsrannsókn hjá börnum með virkan pJIA-sjúkdóm. Hluti I fólst í 16 vikna inngangstímabili þar sem veitt var virk meðferð með tocilizúmabi ($n = 188$), honum var fylgt eftir með hluta II, 24 vikna slembiröðuðu, tvíblindu tímabili þar sem gjöf lyfsins var hætt hjá hluta sjúklinganna, sem fékk lyfleysu til samanburðar ($n = 163$) og síðan hluta III, 64 vikna opnu meðferðartímabili. Í hluta I fengu gjaldgengir sjúklingar ≥ 30 kg 4 skammta af tocilizúmabi sem námu 8 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti. Sjúklingum < 30 kg var slembiraðað 1:1 í hópa sem fengu annaðhvort 8 mg/kg eða 10 mg/kg af tocilizúmabi í bláæð á 4 vikna fresti, alls 4 skammta. Sjúklingar sem luku hluta I og náðu a.m.k. JIA ACR30 svörun í viku 16, borið saman við upphafsgildi, voru gjaldgengir til að taka þátt í blindaða hluta rannsóknarinnar þar sem þar sem gjöf lyfsins var hætt (hluta II). Í hluta II var sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 í hópa sem fengu annaðhvort tocilizúmab (sama skammt og í hluta I) eða lyfleysu, og var hópunum lagskipt eftir samtímis notkun metótrexats og barkstera. Hver sjúklingur hélt áfram þátttöku í hluta II fram í viku 40 eða þar til sjúklingurinn uppfyllti skilyrði um versnun í JIA ACR30 svörun (miðað við viku 16) og varð þar með gjaldgengur til að fá aftur meðferð með tocilizúmabi (í sömu skömmtum og í hluta I).

Klínísk svörun

Aðalmælibreytan var hlutfall sjúklinga sem fann fyrir versnun svörunar í JIA ACR30 í viku 40 borið saman við viku 16. Fjörutíu og átta prósent (48,1%, 39/81) sjúklinga sem fengu lyfleysu fundu fyrir versnun, borið saman við 25,6% (21/82) sjúklinga sem fengu tocilizúmab. Munurinn á þessum hlutföllum var tölfraðilega marktækur ($p=0,0024$).

Við lok hluta I var JIA ACR30 svörun 89,4%, JIA ACR50 svörun 83,0%, JIA ACR70 svörun 62,2% og JIA ACR90 svörun 26,1%.

Hlutfall sjúklinga sem náðu JIA ACR30, ACR50 og ACR70 svörun í viku 40, miðað við upphaf rannsóknarinnar, í þeim hluta rannsóknarinnar þar sem gjöf lyfsins var hætt (hluta II), er sýnt í töflu 9. Í þessari tölfraðigreiningu voru sjúklingar, sem versnaði (og var skipt yfir á tocilizúmab) meðan þeir tóku þátt í hluta II eða hættu þátttöku, ekki taldir hafa svarað meðferð. Viðbótargreining á JIA ACR svörun, að teknu tilliti til gagna sem skráð voru í viku 40 en án tillits til versnunar, sýndi að 95,1% þeirra sjúklinga sem höfðu fengið samfellda meðferð með tocilizúmabi höfðu náð JIA ACR30 svörun eða betri svörun í viku 40.

Tafla 9: JIA ACR svörunarhlutfall í viku 40 miðað við upphaf rannsóknarinnar (hlutfall sjúklinga)

Svörunarhlutfall	Tocilizúmab N=82	Lyfleysa N=81
ACR 30	74,4%*	54,3%*
ACR 50	73,2%*	51,9%*
ACR 70	64,6%*	42,0%*

* $p<0,01$, tocilizúmab borið saman við lyfleysu

Virkum bólgnum liðum fækkaði marktækt miðað við upphaf rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (leiðrétt meðaltalsbreyting var -14,3 borið saman við -11,4; $p=0,0435$). Heildarmat læknis á sjúkdómsvirkni, mælt á 0-100 mm kvarða, sýndi meiri minnkun á sjúkdómsvirkni hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (leiðrétt meðaltalsbreyting var -45,2 mm borið saman við -35,2 mm, $p=0,0031$).

Leiðrétt meðaltalsbreyting á sjónrænum verkjakvarða (VAS) eftir 40 vikna meðferð með tocilizúmabi var 32,4 mm á 0-100 mm kvarða, borið saman við 22,3 mm minnkun hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (tölfraðilega mjög marktækt, $p=0,0076$).

ACR svörunarhlutfall var lægra hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum, eins og fram kemur í töflu 10 hér fyrir neðan.

Tafla 10: Fjöldi og hlutfall sjúklinga með JIA ACR30 versnun og hlutfall sjúklinga með JIA ACR30/50/70/90 svörun í viku 40, flokkað eftir fyrri notkun líffræðilegra lyfja (þýði sem áætlað var að meðhöndla [ITT Population] – hluti II í rannsókninni)

Fyrri notkun líffræðilegra lyfja	Lyfleysa		Allir sem fengu tocilizúmab	
	Já (N = 23)	Nei (N = 58)	Já (N = 27)	Nei (N = 55)
JIA ACR30 versnun	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR30 svörun	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ACR50 svörun	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR70 svörun	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR90 svörun	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Sjúklingar sem fengu tocilizúmab fengu síður ACR30 versnun og sýndu meiri heildar ACR svörun en sjúklingar sem fengu lyfleysu, óháð fyrri notkun líffræðilegra lyfja.

Cýtókínlosunarheilkenni (CRS)

Verkun tocilizúmabs til meðferðar við CRS var metin með afturskyggnri greiningu á gögnum úr klínískum rannsóknum á meðferð með T-frumum sem tjá blendingsviðtaka fyrir mótefnavaka (chimeric antigen receptor, CAR) (tisagenlecleucel og axicabtagene ciloleucel) við illkynja blóðsjúkdómum. Sjúklingar sem unnt var að meta höfðu fengið meðferð með 8 mg/kg af tocilizúmabi (12 mg/kg fyrir sjúklinga <30 kg), með eða án stórra viðbótarskammta af barksterum, við alvarlegu eða lífshættulegu CRS; eingöngu fyrsta CRS-kastið var tekið með í greiningunni. Í þýðinu sem lá til grundvallar greiningu á verkun og hafði fengið tisagenlecleucel voru 28 karlar og 23 konur (alls 51 sjúklingur) og var miðgildi aldurs 17 ár (á bilinu 3–68 ár). Miðgildi tíma frá upphafi CRS að fyrsta skammti af tocilizúmabi var 3 dagar (á bilinu 0–18 dagar). Bati á CRS var skilgreindur sem enginn hiti og engin æðaprengjandi lyf í a.m.k. 24 klukkustundir. Sjúklingar voru taldir svara meðferð ef bati á CRS kom fram innan 14 daga frá fyrsta skammti af tocilizúmabi, ef ekki þurfti fleiri en 2 skammta af tocilizúmabi og ef ekki þurfti meðferð með öðrum lyfjum en tocilizúmabi og barksterum. Þrjátíu og níu sjúklingar (76,5%; 95% öryggismörk: 62,5%–87,2%) svöruðu meðferðinni. Í öðrum hópi 15 sjúklinga (aldur á bilinu 9–75 ára) með CRS af völdum meðferðar með axicabtagene ciloleucel svöruðu 53% meðferðinni.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á tocilizúmabi hjá öllum undirhópum barna við cýtókínlosunarheilkenni sem tengist meðferð með T-frumum sem tjá blendingsviðtaka fyrir mótefnavaka (chimeric antigen receptor).

COVID-19

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á tocilizúmabi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við COVID-19.

5.2 Lyfjahvörf

Notkun í bláæð

Sjúklingar með iktsýki

Lyfjahvörf tocilizúmabs voru ákvörðuð með því að beita þýðisgreiningu á lyfjahvörfum á gagnagrunn sem í voru 3.552 sjúklingar með iktsýki sem fengu innrennsli í eina klukkustund með 4 eða 8 mg/kg af tocilizúmabi á 4 vikna fresti í 24 vikur eða 162 mg af tocilizúmabi gefið undir húð einu sinni í viku eða aðra hverja viku í 24 vikur.

Eftirfarandi breytur (áætluð meðalgildi $\pm$ staðalfrávik) voru áætlaðar fyrir 8 mg/kg skammt af tocilizúmabi gefinn á 4 vikna fresti: Flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC) við jafnvægi = 38.000 ± 13.000 klst. míkrog/ml, lágmarkspéttni ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ míkrog/ml og hámarkspéttni ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ míkrog/ml og voru uppsöfnunarhlutföll lág, 1,32 fyrir AUC og 1,09 $C_{\max}$. Uppsöfnunarhlutfall $C_{\min}$ var hærra (2,49), en búist var við á grundvelli ólínulegs skerfs úthreinsunar við lægri þéttni. Jafnvægi náðist eftir fyrstu gjöf hvað varðar $C_{\max}$ og eftir 8 og 20 vikur fyrir hvora breytu um sig, AUC og $C_{\min}$. AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ fyrir tocilizúmab hækkuðu með vaxandi líkamspyngd. Við líkamspyngd ≥ 100 kg voru áætluð meðalgildi ($\pm$ SD) AUC, $C_{\min}$ and $C_{\max}$ fyrir tocilizúmab við jafnvægi 50.000 ± 16.800 míkrog klst./ml, $24,4 \pm 17,5$ míkrog/ml, og $226 \pm 50,3$ míkrog/ml fyrir hverja breytu um sig, sem eru hærri gildi en meðalútsetningargildi fyrir sjúklingahópinn (þ.e. allar líkamspyngdir) hér að ofan. Skammtasvörunarferill (dose-response curve) fyrir tocilizúmab verður flatur við hærri skammta, sem leiðir til þess að lítill ávinningur í verkun næst við hvert þrep í aukningu á styrk tocilizúmabs. Þannig að engin aukning á verkun, sem skipti máli fyrir meðhöndlun, kom fram þegar sjúklingar fengu > 800 mg af tocilizúmabi. Því er ekki mælt með notkun stærri skammta af tocilizúmabi en 800 mg í hverju innrennsli (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með COVID-19

Lyfjahlvörf tocilizúmabs voru skilgreind með þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum í gagnagrunni sem í voru gögn um 380 fullorðna sjúklinga með COVID-19 í WA42380 (COVACTA) og CA42481 (MARIPOSA) rannsóknunum, sem fengu meðferð með stöku innrennsli 8 mg/kg af tocilizúmabi eða tvö innrennsli með a.m.k. 8 klukkustunda millibili. Lagt var mat á eftirtaldar breytur (spáð meðaltal $\pm$ SD) fyrir 8 mg/kg skammt af tocilizúmabi: flatarmál undir blóðþéttniferli í 28 daga (AUC_{0-28}) = 18.312 (5.184) klst. $\cdot$ míkróg/ml, þéttni á degi 28 (C_{day28}) = 0,934 (1,93) míkróg/ml og hámarksþéttni (C_{max}) = 154 (34,9) míkróg/ml. Einnig var lagt mat á AUC_{0-28} , C_{day28} og C_{max} eftir tvo 8 mg/kg skammta af tocilizúmabi með 8 klukkustunda millibili (spáð meðaltal $\pm$ SD): 42.240 (11.520) klst. $\cdot$ míkróg/ml, 8,94 (8,5) míkróg/ml og 296 (64,7) míkróg/ml, í sömu röð.

Dreifing

Hjá sjúklingum með iktsýki var miðlægt dreifingarrúmmál 3,72 l, en útlægt dreifingarrúmmál 3,35 l sem olli 7,07 l dreifingarrúmmáli við jafnvægi.

Hjá fullorðnum sjúklingum með COVID-19 var miðlægt dreifingarrúmmál 4,52 l, en útlægt dreifingarrúmmál 4,23 l sem leiðir af sér að dreifingarrúmmálið var 8,75 l.

Brotthvarf

Eftir að skammtur af tocilizúmabi er gefinn í bláæð verður tvífasa brotthvarf lyfsins úr blóðrás, annar fasinn er línulegur en hinn þéttniháður og ólínulegur. Hjá sjúklingum með iktsýki var línuleg úthreinsun 9,5 ml/klst. Hjá fullorðnum sjúklingum með COVID-19 var línuleg úthreinsun 17,6 ml/klst. hjá sjúklingum í flokki 3 á röðunarkvarða (ordinal scale) við upphaf rannsóknarinnar (sjúklingar sem þurftu súrefnisgjöf), 22,5 ml/klst. hjá sjúklingum í flokki 4 á röðunarkvarða við upphaf rannsóknarinnar (sjúklingar sem þurftu súrefni með miklu flæði eða öndunarstuðning án inngrips), 29 ml/klst. hjá sjúklingum í flokki 5 á röðunarkvarða við upphaf rannsóknarinnar (sjúklingar sem þurftu öndunarfél) og 35,4 ml/klst. hjá sjúklingum í flokki 6 á röðunarkvarða við upphaf rannsóknarinnar (sjúklingar sem þurftu hjarta- og lungnavél (ECMO) eða öndunarfél auk stuðningsmeðferðar). Þéttniháð, ólínuleg úthreinsun hefur miklu hlutverki að gegna þegar þéttni tocilizúmabs er lág. Þegar ólínulegt úthreinsunarferli er metnað, við hærri þéttni tocilizúmabs, ákvarðast úthreinsun aðallega af línulegri úthreinsun.

Hjá sjúklingum með iktsýki var $t_{1/2}$ fyrir tocilizúmab þéttniháður. Við jafnvægi eftir 8 mg/kg skammt á 4 vikna fresti lækkaði virkur $t_{1/2}$ með lækkanði þéttni á 18 til 6 daga skömmtunarbili.

Hjá sjúklingum með COVID-19 var þéttni í sermi undir magngreiningarmörkum að meðaltali 35 dögum eftir eitt innrennsli 8 mg/kg af tocilizúmabi í bláæð.

Línulegt samband

Lyfjahlvörfabreytur tocilizúmabs breyttust ekki með tímanum. Aukning sem var meira en skammtaháð varð á AUC og C_{min} við 4 og 8 mg/kg skammta á 4 vikna fresti. C_{max} hækkaði í hlutfalli við skammta. Við jafnvægi var áætlað AUC 3,2 sinnum hærra og C_{min} 30 sinnum hærri þegar skammturinn var 8 mg/kg en þegar hann var 4 mg/kg.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir á áhrifum skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahlvörf tocilizúmabs hafa verið gerðar. Flestir sjúklinganna sem teknir voru með í þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum höfðu eðlilega nýrnastarfsemi eða vægt skerta nýrnastarfsemi. Vægt skert nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatíníns miðað við Cockcroft-Gault <80 ml/mín. og ≥ 50 ml/mín.) hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf tocilizúmabs.

Skert lifrastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir á áhrifum skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf tocilizúmabs.

Aldur, kyn og þjóðerni

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki eða COVID-19 leiddu í ljós að aldur, kyn og þjóðernislegur uppruni höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf tocilizúmabs.

Niðurstöður þýðisgreininga á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með COVID-19 staðfestu að líkamsþyngd og alvarleiki sjúkdómsins eru skýribreytur (covariates) sem hafa töluverð áhrif á línulega úthreinsun tocilizúmabs.

Sjúklingar með sJIA

Lyfjahvörf tocilizúmabs voru ákvörðuð með því að nota þýðisgreiningu á lyfjahvörfum á gögnum úr gagnagrunni sem í voru 140 sjúklingar með sJIA sem fengu 8 mg/kg í bláæð á 2 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd ≥ 30 kg), 12 mg/kg í bláæð á 2 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd < 30 kg), 162 mg undir húð einu sinni í viku (sjúklingar með líkamsþyngd ≥ 30 kg) eða 162 mg undir húð á 10 daga fresti eða á 2 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd undir 30 kg).

Tafla 11: Spáð meðalgildi $\pm$ SD fyrir lyfjahvarfabreytur við jafnvægi eftir gjöf í bláæð hjá sjúklingum með sJIA

Lyfjahvarfabreytur fyrir tocilizúmab	8 mg/kg á 2 vikna fresti ≥ 30 kg	12 mg/kg á 2 vikna fresti < 30 kg
C_{max} (míkróg/ml)	$256 \pm 60,8$	$274 \pm 63,8$
C_{trough} (míkróg/ml)	$69,7 \pm 29,1$	$68,4 \pm 30,0$
C_{mean} (míkróg/ml)	$119 \pm 36,0$	$123 \pm 36,0$
Uppsöfnun C_{max}	1,42	1,37
Uppsöfnun C_{trough}	3,20	3,41
Uppsöfnun C_{mean} eða AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* $\tau = 2$ vikur við gjöf í bláæð

Eftir gjöf í bláæð náðist u.þ.b. 90% jafnvægi í viku 8, bæði við gjöf 12 mg/kg (líkamsþyngd < 30 kg) og 8 mg/kg (líkamsþyngd ≥ 30 kg) á 2 vikna fresti.

Miðlægt dreifingarrúmmál hjá sJIA sjúklingum var 1,87 l og útlægt dreifingarrúmmál var 2,14 l, dreifingarrúmmál við stöðugt ástand var því 4,01 l. Línuleg úthreinsun var áætluð sem mælibreyta í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og var 5,7 ml/klst.

Helmingunartími tocilizúmabs hjá sjúklingum með sJIA er allt að 16 dagar í báðum þyngdarhópunum (8 mg/kg fyrir sjúklinga með líkamsþyngd ≥ 30 kg eða 12 mg/kg fyrir sjúklinga með líkamsþyngd < 30 kg) í 12. viku.

Sjúklingar með pJIA

Lyfjahvörf tocilizúmabs hjá sjúklingum með pJIA voru ákvörðuð með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum á gögnum úr gagnagrunni sem í voru 237 sjúklingar sem fengu meðferð með 8 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd ≥ 30 kg), 10 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd < 30 kg), 162 mg undir húð á 2 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd ≥ 30 kg) eða 162 mg undir húð á 3 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd < 30 kg).

Tafla 12: Spáð meðalgildi $\pm$ SD fyrir lyfjahvarfabreytur við jafnvægi eftir gjöf í bláæð hjá sjúklingum með pJIA

Lyfjahvarfabreytur fyrir tocilizúmab	8 mg/kg á 4 vikna fresti ≥ 30 kg	10 mg/kg á 4 vikna fresti < 30 kg
$C_{\max}$ (míkróg/ml)	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$
C_{trough} (míkróg/ml)	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$
C_{mean} (míkróg/ml)	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$
Uppsöfnun $C_{\max}$	1,04	1,01
Uppsöfnun C_{trough}	2,22	1,43
Uppsöfnun C_{mean} eða AUC_{τ}^*	1,16	1,05

* τ = 4 vikur við gjöf í bláæð

Eftir gjöf í bláæð náðist u.þ.b. 90% jafnvægi í viku 12 við gjöf 10 mg/kg (líkamsþyngd < 30 kg) og í viku 16 við gjöf 8 mg/kg (líkamsþyngd ≥ 30 kg).

Helmingunartími tocilizúmabs hjá sjúklingum með pJIA er allt að 16 dagar í báðum þyngdarhópunum (8 mg/kg fyrir sjúklinga með líkamsþyngd ≥ 30 kg eða 10 mg/kg fyrir sjúklinga með líkamsþyngd < 30 kg) við stöðugt ástand milli skammta.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum voru ekki gerðar þar sem IgG1 einstofna mótefni eru ekki talin hafa eðlislæg krabbameinsvaldandi áhrif.

Fyrirliggjandi, forklínískar upplýsingar sýndu fram á áhrif IL-6 á framgang illkynja meina og vörn gegn frumudauða (apoptosis) í ýmsum krabbameinsgerðum. Þessar upplýsingar benda ekki til teljandi hættu á að krabbamein komi fram eða versni við meðferð með tocilizúmabi. Auk þess varð ekki vart við iktsýkisskemmdir í 6 mánaða rannsókn á langtímaeituráhrifum hjá cynomolgus öpum eða IL-6 skertum músúm.

Fyrirliggjandi, forklínískar upplýsingar benda ekki til áhrifa á frjósemi við meðferð með tocilizúmabi. Áhrif á innkirtla og æxlunarfæri sáust ekki í rannsókn á langtímaeituráhrifum hjá cynomolgus öpum og engin áhrif á æxlunarhæfni komu fram hjá IL-6 skertum músúm. Tocilizúmab gefið cynomolgus öpum snemma á meðgöngu hafði engin bein eða óbein skaðleg áhrif á meðgöngu eða þroska fósturvísu/föstra. Smávægileg aukning varð þó á fósturlátum/fósturvísu- og fósturdauða þegar almenn áhrif voru mikil (>100 x útsetning fyrir menn) hjá hópnum sem fékk háskammtinn 50 mg/kg/dag samanborið við lyfleysu og aðra lágskammtahópa. Þótt IL-6 virðist ekki vera varhugaverður frumuboði (cytokine) fyrir vöxt fósturs eða ónæmisstyrkingu á tengirás hjá móður og fósttri, er ekki hægt að útiloka tengsl þessarar niðurstöðu við tocilizúmab.

Meðferð með hliðstæðu músamótefni hafði ekki eitrunaráhrif hjá músarungum. Engin hömlun var á beinvexti, ónæmiskerfi eða kynþroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-arginín

L-histidín
L-mjólkursýra
Natríumklóríð
Pólýsorbit 80 (E 433)
Saltsýra (E 507) og/eða natríumhýdroxíð (E 524) (til að stilla sýrustig)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Óopnað hettuglas

3 ár

Hettuglasið má geyma við hámark 25°C í allt að 4 vikur. Hettuglasið á að vera varið gegn ljósi og fargað ef það er ekki notað innan 4 vikna tímabilsins.

Þynnt lyf

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 48 klst. við allt að 30°C og eftir það í 14 daga við 2-8°C í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) eða 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyfi, lausn.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota tilbúna innrennslislausnina tafarlaust. Sé það ekki gert eru geymslutímar í notkun og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ættu ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2-8°C og allt að 8 klst. við 30°C, nema þynning hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið hettuglösin í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið (glösin) í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Tyenne er fáanlegt í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (brómóbútýlgúmmí) með 4 ml, 10 ml eða 20 ml þykkni. Hver pakkning inniheldur 1 eða 4 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um þynningu fyrir lyfjagjöf

Lyf til gjafar í æð á að skoða með berum augum fyrir gjöf í leit að ögnum eða upplitun. Ekki á að þynna aðrar lausnir en þær sem eru tærar og litlausar eða fölgular og lausar við sýnilegar agnir.

Sjúklingar með iktsýki eða CRS (≥ 30 kg) og sjúklingar með COVID-19

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) eða 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 100 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af Tyenne þykkni sem þarf í skammt sjúklings að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af Tyenne þykkni (0,4 ml/kg) á að

draga upp úr hettuglasinu og setja í 100 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 100 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

Notkun hjá börnum

Sjúklingar með sJIA, pJIA eða CRS ≥ 30 kg

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) eða 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 100 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af Tyenne þykkni sem þarf í skammt sjúklings að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af Tyenne þykkni (**0,4 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 100 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 100 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

Sjúklingar með sJIA eða CRS < 30 kg

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) eða 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 50 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af Tyenne þykkni sem þarf í skammt sjúklings að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af Tyenne þykkni (**0,6 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 50 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 50 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

Sjúklingar með pJIA < 30 kg

Dragið upp það magn af sæfðu natríum klóríði 9 mg/ml (0,9%) eða 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 50 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af Tyenne þykkni sem þarf í skammt sjúklings að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af Tyenne þykkni (**0,5 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 50 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 50 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

Tyenne er eingöngu einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Tyenne 162 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 162 mg af tocilizúmabi í 0,9 ml.

Tocilizúmab er manngert (humanized) einstofna mótefni úr undirflokknum immúnóglóbúlín G1 (IgG1), gegn leysanlegum og himnubundnum interleukín-6 (IL-6) viðtökum úr mönnum, sem framleitt er með erfðatækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 162 mg/0,9 ml sprauta inniheldur 0,18 mg (0,2 mg/ml) af pólýsorbati 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu (stungulyf).

Tær og litlaus eða fölgul lausn með sýrustig (pH) á bilinu 5,7-6,3 og osmólalstyrk á bilinu 260-320 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tyenne ásamt metótrexati (MTX) er ætlað til:

- meðferðar á alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki hjá fullorðnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með metótrexati.
- meðferðar við miðlungs mikilli eða alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa annaðhvort svarað illa eða ekki þolað fyrri meðferð með einu eða fleiri sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (DMARD) eða TNF (tumour necrosis factor) hemlum.

Þessum sjúklingum má gefa Tyenne sem einlyfja meðferð ef óþol er fyrir metótrexati eða ef áframhaldandi meðferð með metótrexati á ekki við.

Sýnt hefur verið fram á að tocilizúmab dregur úr hraða versunar liðskemmda samkvæmt mælingum á röntgenmyndum og eykur líkamlega færni þegar það er gefið ásamt metótrexati.

Tyenne er ætlað til meðferðar við virkri fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum (systemic juvenile idiopathic arthritis; sJIA) hjá sjúklingum 1 árs og eldri, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörum við fyrri meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) og barksterum. Hægt er að gefa Tyenne sem einlyfjameðferð (ef MTX þolist ekki eða meðferð með MTX er ekki viðeigandi) eða ásamt MTX.

Tyenne ásamt metótrexati (MTX) er ætlað til meðferðar við fjölleiða barnaliðagigt af óþekktum orsökum (juvenile idiopathic polyarthritis; pJIA) (jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþáttum og útbreidd

fjölliðagigt) hjá sjúklingum 2 ára og eldri, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við fyrri meðferð með metótrexati.

Gefa má Tyenne sem einlyfja meðferð ef óþol er fyrir metótrexati eða ef áframhaldandi meðferð með metótrexati á ekki við.

Tyenne er ætlað til meðferðar við risafrumuslagæðabólgu (giant cell arteritis, GCA) hjá fullorðnum sjúklingum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Tyenne til gjafar undir húð er gefið með einnota áfylltri sprautu með nálarhlíf til öryggis. Heilbrigðisstarfsfólk með reynslu í greiningu og meðferð iktsýki, sJIA, pJIA og/eða risafrumuslagæðabólgu á að hefja meðferðina. Gefa á fyrstu inndælinguna undir eftirliti þjálfaðs heilbrigðisstarfsmanns. Sjúklingar geta sprautað sig sjálfir með Tyenne eða foreldri/forráðamaður getur sprautað þá, eingöngu ef lækniurinn telur það viðeigandi og sjúklingurinn eða foreldrið/forráðamaðurinn samþykkir að vera undir eftirliti læknis eftir þörfum og hefur fengið þjálfun í réttri tækni við lyfjagjöfina.

Sjúklingar sem skipta úr meðferð með tocilizúmabi sem gefið er í bláæð í meðferð með tocilizúmabi sem gefið er undir húð eiga að fá fyrsta skammtinn sem gefinn er undir húð á þeim tíma sem áætlað var að þeir fengju næsta skammt í bláæð, undir eftirliti þjálfaðs heilbrigðisstarfsmanns.

Allir sjúklingar sem fá Tyenne eiga að fá í hendur varúðarkort.

Meta á hvort hentar sjúklingum eða foreldrum/forráðamönnum þeirra að gefa stungulyfið undir húð heima fyrir og leiðbeina þeim eða foreldrum/forráðamönnum þeirra um að láta heilbrigðisstarfsmann vita áður en næsti skammtur er gefinn ef þeir finna fyrir einkennum ofnæmisviðbragða. Sjúklingar sem fá einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða eiga að leita sér læknaðstoðar tafarlaust (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Iktsýki

Ráðlögð skömmtun er 162 mg, gefið undir húð einu sinni í viku.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um skiptingu úr gjöf tocilizúmabs í bláæð í gjöf tocilizúmab í föstum skömmtum undir húð. Halda á einnar viku millibili milli skammta.

Ef sjúklingar skipta úr gjöf lyfsins í bláæð í gjöf þess undir húð eiga þeir að fá fyrsta skammtinn sem gefinn er undir húð í stað skammts sem annars hefði verið gefinn í bláæð undir eftirliti þjálfaðs heilbrigðisstarfsmanns.

Risafrumuslagæðabólga

Ráðlagðir skammtar eru 162 mg undir húð einu sinni í viku ásamt sykursterum í síminnkandi skömmtum. Hægt er að nota Tyenne eitt sér eftir að notkun sykurstera er hætt. Ekki á að nota Tyenne sem einlyfjameðferð við bráðu bakslagi (sjá kafla 4.4).

Þar sem risafrumuslagæðabólga er langvarandi sjúkdómur skal ákvörðun um áframhaldandi meðferð að 52 vikum liðnum byggja á virkni sjúkdóms, ákvörðunum læknis og vali sjúklingsins.

- Óeðlileg gildi lifransíma

Rannsóknastofugildi	Aðgerð
> 1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda	Breytið skammti af því sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (iktsýki) eða ónæmisbælandi lyfi (GCA) sem gefið er samtímis, ef það á við. Ef hækkanir eru viðvarandi á þessu skammtabili á að minnka tíðni Tylene skammta í aðra hverja viku eða gera hlé á meðferð með Tylene þar til gildi alanín aminótransferasa (ALAT) og aspartat aminótransferasa (ASAT) eru komin í eðlilegt horf. Hefja á lyfjagjöf aftur með vikulegum skömmtum eða aðra hverja viku, eftir því sem er klínískt viðeigandi.
> 3 til 5 x efri mörk eðlilegra gilda	Gera á hlé á gjöf Tylene þar til gildin eru < 3 x efri mörk eðlilegra gilda og fylgið síðan ráðleggingunum hér fyrir ofan fyrir > 1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda. Ef hækkanir eru viðvarandi > 3 x efri mörk eðlilegra gilda (staðfest með endurteknum prófum, sjá kafla 4.4) á að stöðva meðferð með Tylene.
> 5 x efri mörk eðlilegra gilda	Stöðvið Tylene meðferð.

- Lítill heildarfjöldi daufkyrninga (ANC)

Ekki er mælt með að hefja meðferð hjá sjúklingum með heildarfjölda daufkyrninga (ANC) undir $2 \times 10^9/l$ ef þeir hafa ekki áður fengið meðferð með toclizúmabi.

Rannsóknastofugildi (frumur $\times 10^9/l$)	Aðgerð
Heildardaufkyrninga-fjöldi > 1	Haldið skammti óbreyttum.
Heildardaufkyrninga-fjöldi 0,5 til 1	Gera á hlé á gjöf Tylene. Þegar heildarfjöldi daufkyrninga eykst í $> 1 \times 10^9/l$ á að hefja gjöf Tylene aftur með skömmtum aðra hverja viku og auka hana síðan í vikulega skammta, eftir því sem er klínískt viðeigandi.
Heildardaufkyrninga-fjöldi < 0,5	Stöðvið Tylene meðferð.

- Lítill fjöldi blóðflagna

Rannsóknastofugildi (frumur $\times 10^3/\mu l$)	Aðgerð
50 til 100	Gera á hlé á gjöf Tylene. Þegar fjöldi blóðflagna er $> 100 \times 10^3/\mu l$ á að hefja gjöf Tylene aftur með skömmtum aðra hverja viku og auka hana síðan í vikulega skammta, eftir því sem er klínískt viðeigandi.
< 50	Stöðvið Tylene meðferð.

Iktsýki og risafrumuslagæðabólga *Ef skammtur gleymist*

Ef sjúklingur gleymir að sprauta sig með vikulegum skammti af Tyenne undir húð og innan við 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá hann á að gefa sjúklingnum fyrirmæli um að sprauta sig með skammtinum sem gleymdist á næsta degi sem áætlað var að gefa skammt. Ef sjúklingur gleymir að sprauta sig með skammti af Tyenne sem gefinn er aðra hverja viku undir húð og innan við 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá hann á að gefa sjúklingnum fyrirmæli um að sprauta sig strax með skammtinum sem gleymdist og síðan með næsta skammti á næsta degi sem áætlað var að gefa skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum > 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungs alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Notkun tocilizúmabs hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Fylgjast skal vel með nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrastarfsemi

Notkun tocilizúmabs hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Því er ekki hægt að ráðleggja skammta.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tocilizúmabs stungulyfs til gjafar undir húð hjá börnum frá fæðingu til allt að 1 árs aldri. Engin gögn liggja fyrir.

Ekki ætti að breyta skammti nema til samræmis við breytingu á líkamsþyngd sjúklings með tíma. Hægt er að gefa tocilizúmab eitt sér eða ásamt metótrexati.

Sjúklingar með sJIA

Ráðlögð skömmtun handa sjúklingum eldri en 1 árs er 162 mg undir húð vikulega hjá sjúklingum sem vega 30 kg eða meira og 162 mg undir húð á 2 vikna fresti hjá sjúklingum sem vega minna en 30 kg. Sjúklingar verða að hafa náð 10 kg líkamsþyngd að lágmarki áður en þeir mega fá Tyenne undir húð.

Sjúklingar með pJIA

Ráðlögð skömmtun handa sjúklingum eldri en 2 ára er 162 mg undir húð á 2 vikna fresti hjá sjúklingum sem vega 30 kg eða meira og 162 mg undir húð á 3 vikna fresti hjá sjúklingum sem vega minna en 30 kg.

Skammtaaðlaganir vegna rannsóknastofufrávika (sJIA og pJIA)

Ef við á ætti að breyta eða stöðva skömmtun MTX og/eða annarra lyfja sem eru gefin samtímis og gera hlé á skömmtun tocilizúmabs þar til klínísk staða hefur verið metin. Þar sem margir sjúkdómar geta haft áhrif á gildi rannsóknarniðurstaðna hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA ætti að byggja ákvörðun um að hætta gjöf Tyenne vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Óeðlileg gildi lifrarensíma

Rannsóknastofugildi	Aðgerð
>1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda	Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við. Ef hækkanir eru viðvarandi á þessu bili á að gera hlé á meðferð með Tyenne þar til ALAT/ASAT eru komin í eðlilegt horf.
>3 til 5 x efri mörk eðlilegra gilda	Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við. Gera á hlé á gjöf Tyenne þar til gildin eru < 3 x efri mörk eðlilegra gilda og fylgið ráðleggingum hér að framan fyrir > 1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda.
>5 x efri mörk eðlilegra gilda	Stöðvið meðferð með Tyenne. Ákvörðun um að hætta gjöf Tyenne hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á lækisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Lækkaður heildardaufkyrningafjöldi (ANC)

Rannsóknastofugildi (frumur x 10 ⁹ /l)	Aðgerð
Heildardaufkyrningafjöldi >1	Haldið skammti óbreyttum
Heildardaufkyrningafjöldi 0,5 til 1	Gerið hlé á gjöf Tyenne Hefja á meðferð með Tyenne á ný þegar heildardaufkyrningafjöldi hefur aukist í >1 x 10 ⁹ /l
Heildardaufkyrningafjöldi <0,5	Stöðvið meðferð með Tyenne Ákvörðun um að hætta gjöf Tyenne hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á lækisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Lækkaður blóðflagnafjöldi

Rannsóknastofugildi (frumur x 10 ³ /μl)	Aðgerð
50 til 100	Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við. Gerið hlé á gjöf Tyenne. Hefja á meðferð með Tyenne á ný þegar blóðflagnafjöldi hefur aukist í > 100 x 10 ³ /μl.
< 50	Stöðvið meðferð með Tyenne. Ákvörðun um að hætta gjöf Tyenne hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á lækisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

Minnkuð tíðni skömmtunar tocilizúmabs vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tocilizúmabs sem gefið er undir húð hjá börnum með aðra kvilla en sJIA eða pJIA.

Tiltæk gögn um gjöf lyfsins í bláæð benda til þess að klínískur bati sé sjáanlegur innan 12 vikna frá upphafi meðferðar með tocilizúmabi. Ef sjúklingur sýnir engan bata á þessum tíma skal íhuga vandlega hvort meðferð skuli haldið áfram.

Ef skammtur gleymist

Ef sjúklingur með sJIA gleymir að sprauta sig með skammti af Tyenne sem gefa á vikulega undir húð og minna en 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá skammt á að gefa honum fyrirmæli um að sprauta sig með skammtinum sem gleymdist á næsta áætluðum tíma. Ef sjúklingur gleymir að sprauta sig með skammti af Tyenne sem gefa á á 2 vikna fresti undir húð og minna en 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá skammt á að gefa honum fyrirmæli um að sprauta sig tafarlaust með skammtinum sem gleymdist og síðan með næsta skammti á venjulegum áætluðum tíma.

Ef sjúklingur með pJIA gleymir að sprauta sig með Tyenne undir húð og minna en 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá skammt á hann að sprauta sig með skammtinum sem gleymdist um leið og hann man eftir því og síðan með næsta skammti á venjulegum áætluðum tíma. Ef sjúklingur gleymir að sprauta sig með Tyenne undir húð og meira en 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá skammt eða ef hann er ekki viss um hvenær hann á að sprauta sig með Tyenne, á hann að hafa samband við lækni eða lyfjafræðing.

Aðferð við lyfjagjöf

Tyenne er til notkunar undir húð.

Ef læknirinn telur að það sé óhætt geta sjúklingar sprautað sig sjálfir með Tyenne, eftir fullnægjandi þjálfun í þeim aðferðum sem notaðar eru. Dæla á öllu innihaldi (0,9 ml) áfylltu sprautunnar undir húð. Gefa á lyfið til skiptis á þeim stöðum sem ráðlagðir eru til lyfjagjafar (kviður að undanskildu 5 cm svæði í kringum naflann, læri og upphandleggur) og aldrei á að gefa lyfið í fæðingarbletti eða ör eða á svæðum þar sem húðin er aum, marin, rauð, hörð eða rofin.

Ekki á að hrista áfylltu sprautuna.

Ítarlegar leiðbeiningar um gjöf Tyenne með áfylltri sprautu er að finna í fylgiseðlinum, sjá kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar, alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tocilizúmab til notkunar undir húð er ekki ætlað til gjafar í bláæð.

Tocilizúmab til notkunar undir húð er ekki ætlað til notkunar handa börnum með sJIA sem vega minna en 10 kg.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sýkingar

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar sýkingar, sem stundum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum sem fá ónæmisbælandi lyf, þ.á m. tocilizúmab (sjá kafla 4.8, Aukaverkanir). Ekki má hefja meðferð með tocilizúmabi hjá sjúklingum með virkar sýkingar (sjá kafla 4.3). Rjúfa á gjöf tocilizúmabs ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu þar til búið er að ná tökum á sýkingunni (sjá kafla 4.8). Heilbrigðisstarfsfólk á að gæta varúðar þegar notkun tocilizúmabs er íhuguð hjá sjúklingum með sögu um endurteknar eða langvinnar sýkingar eða annað undirliggjandi ástand (t.d. ristilsarþbólgu, sykursýki og millivefslungnasjúkdóm) sem getur gert sjúklinga móttækilega fyrir sýkingum.

Mælt er með að hafa augun opin fyrir alvarlegri sýkingu hjá sjúklingum sem fá ónæmisbælandi lyf svo sem tocilizúmab, þar sem dregið getur úr teiknum og einkennum bráðrar bólgu vegna bælingar bráðaviðbragða. Hafa á í huga áhrif tocilizúmabs á C-virkt prótein (CRP), daufkyrninga og teikn og einkenni sýkingar þegar verið er að ganga úr skugga um hvort sjúklingur sé með sýkingu. Beina á því til sjúklinga (þ.m.t. ungra barna með sJIA eða pJIA sem geta síður skýrt frá einkennum sínum) og foreldra/forráðamanna sjúklinga með sJIA eða pJIA að hafa tafarlaust samband við viðkomandi heilbrigðisstarfsfólk þegar vart verður við einhver einkenni um sýkingu til þess að tryggja skjótt mat og viðeigandi meðferð.

Berklar

Eins og ráðlagt er við aðrar líftækni meðferðir á að skima fyrir dulinni berklasýkingu (TB) hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með tocilizúmabi er hafin. Sjúklingar með dulda berkla eiga að fá hefðbundna meðferð með berklalyfjum áður en notkun tocilizúmabs er hafin. Læknar sem ávísar lyfinu eru minntir á hættu á að berkla húðpróf og interferón – gamma TB blóðpróf geta mælst falskt neikvæð, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisskertir.

Ráðleggja skal sjúklingum og foreldrum/forráðamönnum sjúklinga með sJIA eða pJIA að leita læknaðstoðar ef einkenni (þ.e. viðvarandi hósti, rýrnun/þyngdartap, vægur hiti) um berklasýkingu koma fram á meðan á tocilizúmab meðferð stendur eða eftir að meðferð er lokið.

Endurvirkjun veirusýkinga

Tilkynnt hefur verið um endurvirkjun veirusýkinga (t.d. lifrabólgu B veiru) hjá sjúklingum sem fá líftækni meðferð við iktsýki. Sjúklingar sem greindust jákvæðir í skimun fyrir lifrabólgu voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum á tocilizúmabi.

Fylgikvillar ristilsarpbólgu

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um að dausgarnarsarpur hafi rofnað í kjölfar sarpbólgu hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með tocilizúmabi (sjá kafla 4.8). Tocilizúmab á að nota með varúð hjá sjúklingum með fyrri sögu um sár í meltingarvegi eða sarpbólgu. Hjá sjúklingum með einkenni sem gætu bent til fylgikvilla sarpbólgu, svo sem kviðverki, blæðingu og/eða óskýrðar breytingar á hægðalosun með hita á að meta með hraði hvort um byrjun á sarpbólgu sé að ræða en hún getur tengst rofi í meltingarvegi.

Ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi, í tengslum við tocilizúmab (sjá kafla 4.8). Slík viðbrögð geta verið alvarlegri og hugsanlega banvæn hjá sjúklingum sem hafa fengið ofnæmisviðbrögð við fyrri meðferð með tocilizúmabi, jafnvel þó þeir hafi fengið formedferð með sterum og andhistamínum. Ef bráðaofnæmi eða önnur alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fyrir á að stöðva gjöf tocilizúmabs tafarlaust, hefja viðeigandi meðferð og hætta við frekari meðferð með tocilizúmabi.

Virkur lifrarsjúkdómur og skert lifrarstarfsemi

Meðferð með tocilizúmabi, einkum þegar hún er gefin ásamt metótrexati, getur tengst hækkunum á lifrartransamínösum, því á að gæta varúðar þegar íhuguð er meðferð hjá sjúklingum með virkan lifrarsjúkdóm eða skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Eituráhrif á lifur

Algengt er að tilkynnt sé um skammvinnar eða endurteknar vægar og miðlungs miklar hækkanir á lifrartransamínösum við meðferð með tocilizúmabi (sjá kafla 4.8). Aukin tíðni þessara hækkana kom

fram þegar notuð voru lyf sem gátu haft eituráhrif á lifur (t.d. metótrexat) samtímis tocilizúmabi. Þegar klínískt mat gefur tilefni til ætti að íhuga að gera fleiri lifrarpróf, þ.á m. mæla gallrauða (bíilirúbín).

Alvarlegar lifrarskemmdir af völdum meðferðar, þ.m.t. bráð lifrabilun, lifrabólga og gula, hafa sést við notkun tocilizúmabs (sjá kafla 4.8). Alvarlegar lifrarskemmdir hafa komið fram á tímabilinu frá 2 vikum til meira en 5 árum eftir að notkun tocilizúmabs hófst. Tilkynnt hefur verið um tilvik lifrabilunar sem kröfðust lifrarígræðslu. Ráðleggja á sjúklingum að leita tafarlaust til læknis ef vart verður við teikn eða einkenni lifrarskemmda.

Gæta skal varúðar þegar íhugað er að hefja meðferð með tocilizúmabi hjá sjúklingum með 1,5 falda hækkun yfir efri eðlilegum mörkum á ALAT eða ASAT. Hjá sjúklingum með > 5 föld efri eðlileg mörk á ALAT eða ASAT við grunnlínu er ekki mælt með meðferð.

Hjá sjúklingum með RA, risafrumuslagæðabólgu, pJIA eða sJIA á að mæla ALAT/ASAT á 4 til 8 vikna fresti fyrstu 6 mánuði meðferðar og síðan á 12 vikna fresti. Sjá kafla 4.2 varðandi ráðlagðar breytingar á grundvelli gilda transamínasa, þ.m.t. að hætta meðferð með tocilizúmabi. Séu ALAT eða ASAT > 3 -5 sinnum hærri en efri eðlileg mörk samkvæmt endurteknum prófum, á að gera hlé á meðferð með tocilizúmabi.

Blóðfræðileg frávík

Fjöldi daufkyrninga og blóðflagna hefur minnkað eftir meðferð með tocilizúmabi 8 mg/kg ásamt metótrexati (sjá kafla 4.8). Aukin hætta getur verið á daufkyrningafæð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með TNF-hemli.

Ekki er mælt með að hefja meðferð hjá sjúklingum með heildarfjölda daufkyrninga (ANC) undir $2 \times 10^9/l$ ef þeir hafa ekki fengið tocilizúmab meðferð áður. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga að hefja meðferð með tocilizúmabi hjá sjúklingum með fækkun blóðflagna (þ.e. fjölda blóðflagna undir $100 \times 10^3/\mu l$). Hjá sjúklingum með heildarfjölda daufkyrninga $< 0,5 \times 10^9/l$ eða fjölda blóðflagna $< 50 \times 10^3/\mu l$ er áframhaldandi meðferð ekki ráðlögð.

Alvarlega daufkyrningafæð má tengja við aukna hættu á alvarlegum sýkingum, þótt ekki séu augljós tengsl á milli fækkunar daufkyrninga og tilfella alvarlegra sýkinga í klínískum rannsóknum á tocilizúmabi hingað til.

Hjá sjúklingum með iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu á að telja daufkyrninga og blóðflögur 4 til 8 vikum eftir að meðferð hefst og síðan í samræmi við hefðbundið klínískt verklag. Sjá kafla 4.2 varðandi ráðlagðar skammtabreytingar á grundvelli heildarfjölda daufkyrninga og blóðflagna.

Hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA á að telja daufkyrninga og blóðflögur við aðra lyfjagjöf og síðan samkvæmt góðum klínískum venjum (sjá kafla 4.2).

Blóðfitur

Hækkunir á blóðfitum að meðtöldu heildarkólesteróli, lágbéttni lipópróteini (LDL), háþéttu lipópróteini (HDL) og þríglýseríðum kom fram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab (sjá kafla 4.8). Hjá meirihluta sjúklinga varð engin hækkun á blóðfitum og hækkun á heildarkólesteróli svaraði meðferð með blóðfitulækkandi lyfjum.

Hjá öllum sjúklingum á að mæla blóðfitur 4 til 8 vikum eftir að meðferð með tocilizúmabi hefst. Veita skal sjúklingum meðferð samkvæmt klínískum leiðbeiningum um meðferð við blóðfituhækkun á hverjum stað.

Taugafræðilegar raskanir

Læknar eiga að vera á varðbergi gagnvart einkennum sem gætu bent til nýrra tilvika um miðlægar afmýlandi raskanir (central demyelinating disorders). Hugsanleg afmýling í miðtaugakerfinu vegna tocilizúmabs er enn ekki þekkt.

Illkynja sjúkdómar

Aukin hættu er á illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum með iktsýki. Ónæmistemprandi lyf geta aukið hættu á illkynja sjúkdómum.

Bólusetningar

Hvorki á að gefa lifandi né lifandi veiklað bóluefni samtímis tocilizúmabi þar sem ekki hefur verið gengið úr skugga um klínískt öryggi. Í slembiraðaðri, opinni rannsókn á fullorðnum sjúklingum með iktsýki sem fengu tocilizúmab og metótrexat, kom fram áhrifarík svörun við bæði 23-gildri pneumakokka fjölsykru og stífkrampa bóluefni sem var sambærileg við svörun hjá sjúklingum sem fengu eingöngu metótrexat. Mælt er með því að allir sjúklingar, einkum börn og aldraðir sjúklingar, ljúki öllum bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar áður en meðferð með tocilizúmabi er hafin. Tíminn sem líður frá bólusetningu með lifandi bóluefni þar til meðferð með tocilizúmabi er hafin ætti að vera samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar varðandi ónæmisbælandi lyf.

Hætta á hjarta- og æðasjúkdómum

Sjúklingar með iktsýki eru í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og á meðferð við áhættuþáttum (t.d. háþrýstingi, blóðfituhækkun) að vera hluti af hefðbundinni umönnun.

Lyfið gefið ásamt TNF-hemlum

Engin reynsla er af notkun tocilizúmabs ásamt TNF-hemlum eða öðrum líftækni meðferðarformum hjá sjúklingum með iktsýki. Ekki er mælt með notkun tocilizúmabs ásamt öðrum líftæknilyfjum.

Risafrumuslagæðabólga

Ekki á að nota tocilizúmab sem einlyfjameðferð við bráðu bakslagi þar sem ekki hefur verið sýnt fram á verkun í því samhengi. Gefa á sykurstera samkvæmt klínísku mati og meðferðarleiðbeiningum.

Sjúklingar með sJIA

Átfrumuvirkjunarheilkenni (macrophage activation syndrome; MAS) er alvarlegur lífshættulegur kvilli sem getur komið fram hjá sjúklingum með sJIA. Í klínískum rannsóknum hefur tocilizúmab ekki verið rannsakað hjá sjúklingum í virku MAS-kasti.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,9 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Pólýsorbát 80

Lyfið inniheldur 0,18 mg af pólýsorbati 80 í hverri 162 mg/0,9 ml sprautu sem jafngildir 0,2 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Hafa skal þetta í huga hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Samhliða gjöf eins 10 mg/kg skammts af tocilizúmabi og 10-25 mg af metótrexati einu sinni í viku hafði engin klínísk marktæk áhrif á útsetningu fyrir metótrexati.

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum leiddu ekki í ljós nein áhrif metótrexats, bólgueyðandi gigtarlyfja eða barkstera á úthreinsun tocilizúmabs hjá sjúklingum með iktsýki. Hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu sáust engin áhrif af uppsöfnuðum skammti barkstera á útsetningu fyrir tocilizúmabi.

Frumuboðar (cytokines), svo sem IL-6 sem örva langvarandi bólgu, bæla tjáningu á CYP450 lifrarendímum. Því getur CYP450 tjáning snúist við þegar hafin er öflug frumuboðahamlandi meðferð, svo sem með tocilizúmabi.

Í *in vitro* rannsóknum á ræktuðum lifrarfrumum úr mönnum var sýnt fram á að IL-6 olli lækkun á CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 ensímtjáningu. Tocilizúmab kemur tjáningu þessara ensíma í eðlilegt horf.

Í rannsókn hjá sjúklingum með iktsýki, minnkuðu gildi simvastatíns (CYP3A4) um 57% einni viku eftir stakan skammt af tocilizúmabi, í gildi sem voru svipuð eða örlítið hærri en þau sem koma fram hjá heilbrigðum einstaklingum.

Þegar meðferð með tocilizúmabi er hafin eða stöðvuð, á að fylgjast með sjúklingum sem taka lyf þar sem skammtar eru aðlagðir að hverjum og einum og umbrotna fyrir tilstilli CYP450 3A4, 1A2 eða 2C9 (t.d. metýlprednisólón, dexametasón, (með hættu á fráhrarfseinkennum vegna sykurstera til inntöku), atorvastatín, kalsíumgangalokar, teófyllín, warfarín, phenprocoumon, fenýtóín, cíklósporín eða benzódíazepín) vegna þess að þörf getur verið á skammtaaukningu til að viðhalda lækningalegum áhrifum. Þar sem helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) er tiltölulega langur geta áhrif tocilizúmabs á starfsemi CYP450 ensíms staðið í nokkrar vikur eftir að meðferð hefur verið stöðvuð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun tocilizúmabs á meðgöngu. Dýrarannsókn hefur sýnt aukna hættu á fósturláti/fósturvísu-/fósturdauða við stóran skammt (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Tocilizúmab á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort tocilizúmab skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður tocilizúmabs í mjólk hefur ekki verið rannsakaður hjá dýrum. Taka þarf ákvörðun um hvort halda eigi brjóstgjöf áfram eða stöðva hana eða halda eigi áfram meðferð með tocilizúmabi eða stöðva hana að teknu tilliti til ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð með tocilizúmabi fyrir móður.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar gefa ekki til kynna að meðferð með tocilizúmabi hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tocilizúmab hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8, sundl).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Upplýsingar um öryggi við notkun eru byggðar á 4.510 sjúklingum sem voru útsettir fyrir tocilizúmabi í klínískum rannsóknum; meirihluti þeirra tók þátt í rannsóknum á iktsýki hjá fullorðnum (n=4.009), en aðrir í rannsóknum á risafrumuslagæðabólgu (n=149), pJIA (n=240) og sJIA (n=112). Upplýsingar um öryggi við notkun tocilizúmabs við notkun við báðum þessum ábendingum er svipað.

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt var um voru sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, nefkoksbólga, höfuðverkur, háþrýstingur og hækkað gildi ALAT.

Alvarlegustu aukaverkanirnar voru alvarlegar sýkingar, fylgikvillar ristilsarþbólgu og ofnæmisviðbrögð.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og/eða sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu tocilizúmabs, greint hefur verið frá í birtum vísindagreinum eða komið hafa fram í rannsóknum án íhlutunar eru taldar upp í töflu 1 og raðað eftir MedDRA líffæraflokkum. Tíðni aukaverkana er flokkuð á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($> 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eða koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Yfirlit yfir aukaverkanir sem komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab.

MedDRA líffæraflokkur	Tíðniflokkar og aukaverkanir			
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar í efri hluta öndunarvegjar	Húðbeðsbólga, lungnabólga, áblástur í munni, ristill	Ristilsarþbólga	
Blóð og eitlar		Hvítkornafæð, daufkyrningafæð, blóðfibrínógen-lækkun		
Ónæmiskerfi				Bráðafnæmi (banvænt) ^{1,2,3}
Innkirtlar			Vanstarfsemi skjaldkirtils	
Efnaskipti og næring	Kólesteról-hækkun*		Þriglýseríða-hækkun	
Taugakerfi		Höfuðverkur, sundl		
Augu		Tárubólga		
Æðar		Háþrýstingur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti, mæði		
Meltingarfæri		Kviðverkur, munnsár, magabólga	Munnbólga, magasár	
Lifur og gall				Lifrarskemmdir af völdum meðferðar, lifrabólga, gula

MedDRA líffæraflokkur	Tíðniflokkar og aukaverkanir			
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
				Koma örsjaldan fyrir: Lifrabílan
Húð og undirhúð		Útbrot, kláði, ofsakláði		Stevens-Johnson heilkenni ³
Nýru og þvaggfæri			Nýrnasteinar	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað	Útlímabjúgur, ofnæmisviðbrögð		
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun á lifrartransamínösum, þyngdaraukning, hækkun á heildargallrauða*		

* Þar með taldir hækkunir sem koma í ljós við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu (sjá hér að neðan)

¹ Sjá kafla 4.3

² Sjá kafla 4.4

³ Þessi aukaverkun greindist við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins, en sást ekki í klíniskum samburðarrannsóknum. Tíðni hennar var áætluð sem efri mörk 95% öryggisbils sem reiknað var út frá heildarfjölda sjúklinga sem voru útsettir fyrir tocilizúmabi í klínískum rannsóknum.

Notkun undir húð

Iktisýki

Öryggi notkunar tocilizúmabs undir húð við iktisýki var meðal annars athugað í tvíblindu fjölsetra samburðarrannsókninni SC-I. Í SC-I rannsókninni var borið saman öryggi og verkun vikulegrar gjafar 162 mg af tocilizúmabi undir húð og gjafar 8 mg/kg í bláæð, hjá 1.262 sjúklingum með iktisýki, og var rannsókninni ætlað að sýna fram á að gjöf lyfsins undir húð væri ekki lakari kostur. Allir sjúklingar fengu auk þess sjúkdómstemplandi gigtarlyf (ekki líftæknilyf). Öryggi og ónæmingargeta tocilizúmabs sem gefið var undir húð var sambærilegt og fyrir tocilizúmab sem gefið var í bláæð og ekki komu fram neinar nýjar eða óvæntar aukaverkanir (sjá töflu 1). Aukaverkanir á stungustað komu fram með meiri tíðni hjá hópnum sem fékk lyfið undir húð en við gjöf lyfleysu undir húð hjá hópnum sem fékk lyfið í bláæð.

Viðbrögð á stungustað

Á 6 mánaða samburðartíma SC-I rannsóknarinnar var tíðni aukaverkana á stungustað 10,1% (64/631) hjá hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð og 2,4% (15/631) við vikulega gjöf lyfleysu undir húð hjá hópnum sem fékk lyfið í bláæð. Aukaverkanir á stungustað (þ.m.t. roði, kláði, verkur og margúll) voru vægar eða miðlungs alvarlegar. Meirihluti þeirra gekk til baka án meðferðar og engar þeirra leiddu til þess að hætta þyrfti meðferð.

Blóðfræðileg frávík

Daufkýrningar

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í SC-I 6 mánaða samburðarrannsókninni á tocilizúmabi sást fækkun daufkýrninga í undir $1 \times 10^9/l$ hjá 2,9% allra sjúklinga sem fengu vikulegan skammt undir húð.

Engin skýr tengsl voru milli fækkunar daufkýrninga undir $1 \times 10^9/l$ og alvarlegra sýkinga.

Blóðflögur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í SC-I 6 mánaða klínísku rannsókninni á tocilizúmabi sást ekki fækkun blóðflagna í $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ hjá neinum þeirra sjúklinga sem fengu vikulegan skammt undir húð.

Hækkuð gildi lifrartransamínasa

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í SC-I 6 mánaða samanburðarrannsókninni á tocilizúmabi sást hækkun á ALAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 6,5% allra sjúklinga sem fengu Tylene í vikulegum skömmtum undir húð og hækkun á ASAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 1,4% sömu sjúklinga.

Blóðfitur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í SC-I 6 mánaða samanburðarrannsókninni á tocilizúmabi sást viðvarandi hækkun á heildarkólesteróli í $> 6,2$ mmól/l (240 mg/dl) hjá 19% sjúklinga, sem fengu vikulegan skammt undir húð og viðvarandi hækkun á LDL í $\geq 4,1$ mmól/l (160 mg/dl) hjá 9% sömu sjúklinga.

sJIA (undir húð)

Öryggi við gjöf tocilizúmabs undir húð var metið hjá 51 barni með sJIA (á aldrinum 1 til 17 ára). Almennt voru aukaverkanir hjá sjúklingum með sJIA svipaðar og hjá sjúklingum með iktsýki (sjá kaflann Aukaverkanir hér fyrir ofan).

Sýkingar

Tíðni sýkinga hjá sjúklingum með sJIA sem fengu meðferð með tocilizúmabi undir húð var sambærileg við tíðni hjá sjúklingum með sJIA sem fengu meðferð með tocilizúmabi í bláæð.

Viðbrögð á stungustað

Í rannsókninni á gjöf tocilizúmabs undir húð (WA28118) fundu alls 41,2% (21/51) af sjúklingum með sJIA fyrir viðbrögðum á stungustað við notkun tocilizúmabs undir húð. Algengustu viðbrögð á stungustað voru roði, kláði, verkur og þroti. Meirihluti viðbragða á stungustað sem tilkynnt var um voru 1. stigs og engin þeirra voru alvarleg eða kröfðust þess að sjúklingar hættu meðferð eða gert væri hlé á lyfjagjöf.

Frávik í rannsóknaniðurstöðum

Í 52 vikna opinni rannsókn á gjöf tocilizúmabs undir húð (WA28118) sást fækkun daufkyrninga í minna en 1×10^9 /l hjá 23,5% sjúklinga sem fengu tocilizúmab undir húð. Blóðflögum fækkaði í $\leq 100 \times 10^3$ / μ l hjá 2% sjúklinga sem fengu tocilizúmab undir húð. Hækkun á gildi ALAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 9,8% sjúklinga og hækkun á gildi ASAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 4,0% sjúklinga sem fengu tocilizúmab undir húð.

Blóðfitur

Í 52 vikna opinni rannsókn á gjöf tocilizúmabs undir húð (WA28118) hækkaði gildi LDL-kólesteróls í ≥ 130 mg/dl hjá 23,4% sjúklinga og gildi heildarkólesteróls hækkaði í ≥ 200 mg/dl hjá 35,4% sjúklinga eftir upphaf rannsóknarinnar, einhvern tímann meðan á rannsókninni stóð.

pJIA (undir húð)

Öryggi við gjöf tocilizúmabs undir húð var einnig metið hjá 52 börnum með pJIA. Heildarútsetning sjúklinga fyrir tocilizúmabi í öllu pJIA-þýðinu sem var útsett fyrir lyfinu var 184,4 sjúklingaár hjá þeim sem fengu tocilizúmab í bláæð og 50,4 sjúklingaár hjá þeim sem fengu lyfið undir húð. Almennt var öryggissnið hjá sjúklingum með pJIA í samræmi við þekkt öryggissnið tocilizúmabs, fyrir utan viðbrögð á stungustað (sjá töflu 1). Hærra hlutfall sjúklinga með pJIA fann fyrir viðbrögðum á stungustað eftir gjöf tocilizúmabs undir húð en meðal fullorðinna sjúklinga með iktsýki.

Sýkingar

Í rannsókninni á gjöf tocilizúmabs undir húð var tíðni sýkinga hjá sjúklingum með pJIA sem fengu meðferð með tocilizúmabi undir húð sambærileg við tíðni hjá sjúklingum með pJIA sem fengu meðferð með Tylene í bláæð.

Viðbrögð á stungustað

Alls fundu 28,8% (15/52) af sjúklingum með pJIA fyrir viðbrögðum á stungustað við notkun tocilizúmabs undir húð. Slík viðbrögð komu fram hjá 44% sjúklinga sem vógu ≥ 30 kg en 14,8% sjúklinga sem vógu minna en 30 kg. Algengustu viðbrögð á stungustað voru roði, þroti, margúll, verkur og kláði. Öll viðbrögð á stungustað sem tilkynnt var um voru 1. stigs og ekki alvarleg og engin þeirra kröfðust þess að sjúklingar hættu meðferð eða gert væri hlé á lyfjagjöf.

Frávik í rannsóknaniðurstöðum

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu hjá öllu þýðinu sem útsett var fyrir tocilizúmabi sást fækkun daufkyrninga í minna en $1 \times 10^9/l$ hjá 15,4% sjúklinga sem fengu tocilizúmab undir húð. Hækkun á gildi ALAT í $\geq 3 \times$ efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 9,6% sjúklinga og hækkun á gildi ASAT í $\geq 3 \times$ efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 3,8% sjúklinga sem fengu tocilizúmab undir húð. Blóðflögum fækkaði ekki í $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ hjá neinum sjúklingi sem fékk tocilizúmab undir húð.

Blóðfitur

Í rannsókninni á gjöf tocilizúmabs undir húð hækkaði gildi LDL-kólesteróls í ≥ 130 mg/dl hjá 14,3% sjúklinga og gildi heildarkólesteróls hækkaði í ≥ 200 mg/dl hjá 12,8% sjúklinga eftir upphaf rannsóknarinnar, einhvern tímann meðan á rannsókninni stóð.

Risafrumuslagæðabólga (undir húð)

Öryggi notkunar tocilizúmabs undir húð var athugað í einni III. stigs rannsókn (WA28119) hjá 251 sjúklingi með risafrumuslagæðabólgu. Heildarlengd rannsóknarinnar hjá öllu þýðinu sem var útsett fyrir tocilizúmabi var 138,5 sjúklingaár í 12 mánaða tvíblindum hluta rannsóknarinnar með samanburði við lyfleysu. Heildarupplýsingar um öryggi notkunar lyfsins sem sást hjá hópnum sem fengu tocilizúmab var svipað þekktum heildarupplýsingum um öryggi við notkun tocilizúmab (sjá töflu 1).

Sýkingar

Tíðni sýkinga/alvarlegra sýkinga var svipuð hjá hópnum sem fékk tocilizúmab vikulega (200,2/9,7 tilvik á hverjum 100 sjúklingaárum), hópnum sem fékk lyfleysu ásamt 26 vikna meðferð með prednisóni í minnkandi skömmtum (156,0/4,2 tilvik á hverjum 100 sjúklingaárum) og hópnum sem fékk lyfleysu ásamt 52 vikna meðferð með minnkandi skömmtum (210,2/12,5 tilvik á hverjum 100 sjúklingaárum).

Viðbrögð á stungustað

Í hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð vikulega tilkynntu alls 6% sjúklinga (6/100) um aukaverkun á stungustað þar sem lyfinu var dælt undir húð. Engin viðbrögð á stungustað voru tilkynnt sem alvarleg aukaverkun eða kröfðust þess að meðferð yrði hætt.

Blóðfræðileg frávik

Daufkyrningar

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 mánaða samanburðarrannsókninni á tocilizúmabi sást fækkun daufkyrninga í $< 1 \times 10^9/l$ hjá 4% allra sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð vikulega. Þetta sást í hvorugum hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum.

Blóðflögur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 mánaða samanburðarrannsókninni á tocilizúmabi sást, tímabundin fækkun blóðflagna í $< 100 \times 10^3/\mu l$ í eitt skipti hjá einum sjúklingi í hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð vikulega (1%, 1/100), án tengdra blæðinga. Fækkun blóðflagna í $< 100 \times 10^3/\mu l$ sást í hvorugum hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum.

Hækkun gildi lifrartransamínasa

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 mánaða samanburðarrannsókninni á tocilizúmabi sást hækkun á ALAT í $\geq 3 \times$ efri mörk eðlilegra gilda hjá 3% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð vikulega en 2% í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt 52 vikna meðferð með prednisóni í minnkandi skömmtum og engum í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt 26 vikna meðferð með prednisóni

í minnkandi skömmtum. Hækkun á ASAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 1% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð vikulega en engum sjúklingi í hópnum sem fengu lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum.

Blóðfítur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 mánaða samanburðarrannsókninni á tocilizúmabi sást viðvarandi hækkun á heildarkólesteróli í $>6,2$ mmól/l (240 mg/dl) hjá 34% sjúklinga og viðvarandi hækkun á LDL í $\geq 4,1$ mmól/l (160 mg/dl) hjá 15% sjúklinga sem fengu tocilizúmab undir húð vikulega.

Notkun í bláæð

Iktsýki

Öryggi tocilizúmabs hefur verið rannsakað í 5 tvíblindum III. stigs samanburðarrannsóknum og framlengingum þeirra.

Í þýðinu sem lagt var til grundvallar mati á samanburði (*all control* population) voru allir sjúklingar sem tóku þátt í tvíblindum samanburðarluta lykilrannsóknanna, frá slembiröðun fram að fyrstu breytingu á rannsóknarmeðferð eða þar til tveimur árum var náð. Samanburðartíminn var 6 mánuðir í fjórum rannsóknum og allt að 2 ár í einni rannsókn. Í tvíblindu samanburðarrannsóknunum fengu 774 sjúklingar tocilizúmab 4 mg/kg ásamt MTX, 1.870 sjúklingar fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt MTX eða öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD) og 288 sjúklingar fengu tocilizúmab 8 mg/kg sem einlyfjameðferð.

Í þýðinu sem lagt var til grundvallar mati á heildarútsetningu (*all exposure* population) voru allir sjúklingar sem fengu a.m.k. einn skammt af tocilizúmabi, annaðhvort á tvíblindum samanburðartíma eða í opinni framlengingu rannsóknanna. Af 4.009 sjúklingum í þessu þýði fengu 3.577 meðferð í a.m.k. 6 mánuði, 3.296 í a.m.k. eitt ár, 2.806 í a.m.k. 2 ár og 1.222 í 3 ár.

Lýsing valinna aukaverkana

Sýkingar

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum var tíðni allra sýkinga sem tilkynnt var um við notkun tocilizúmabs 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi 127 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár samanborið við 112 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Í langtíma rannsóknarhópnum var heildartíðni sýkinga við notkun tocilizúmabs 108 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár við útsetningu.

Í 6 mánaða klínískum samanburðarrannsóknum var tíðni alvarlegra sýkinga við notkun tocilizúmabs 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum 5,3 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á meðferð samanborið við 3,9 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt hefðbundnu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Í einlyfja rannsókninni var tíðni alvarlegra sýkinga 3,6 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á meðferð hjá hópnum sem fékk tocilizúmab og 1,5 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá metótrexat-hópnum.

Í þýðinu sem lagt var til grundvallar mati á heildarútsetningu var heildartíðni alvarlegra sýkinga 4,7 tilvik á hver 100 sjúklingaár. Meðal alvarlegra sýkinga sem tilkynnt var um, en sumar þeirra voru banvænar, voru lungnabólga, húðbeðsbólga, ristill, maga- og garnabólga, sarpbólga, sýklasótt og bakteríuliðbólga. Tilkynnt hefur verið um tilvik tækifærissýkinga.

Millivefslungnasjúkdómur

Skert lungnastarfsemi getur valdið aukinni hættu á sýkingum. Tilkynnt hefur verið um millivefslungnasjúkdóm eftir markaðssetningu (þar með talda lungnabólgu og bandvefsmýndun í lungum) sem í sumum tilfellum leiddi til dauða.

Rof í meltingarvegi

Meðan á 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum stóð var heildartíðni rofs í meltingarvegi 0,26 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á tocilizúmabs meðferð. Hjá langtíma rannsóknarhópnum var heildartíðni rofs í meltingarvegi 0,28 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár. Tilkynningar um rof í meltingarvegi við notkun tocilizúmabs voru aðallega skýrðar sem fylgikvillar sarpbólgu að meðtalinni bakteríuskinubólgu, rofi í neðri hluta meltingarvegs, fistli og graftarkýli.

Innrennslistengd viðbrögð

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum var tilkynnt um aukaverkanir í tengslum við innrennsli (valdar aukaverkanir sem áttu sér stað meðan á innrennsli stóð eða innan 24 klukkustunda frá því) hjá 6,9 % sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi og 5,1 % sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Aukaverkanir sem tilkynnt var um meðan á innrennsli stóð voru fyrst og fremst háþrýstingsköst; aukaverkanir sem tilkynnt var um innan 24 klukkustunda eftir að innrennsli lauk voru höfuðverkur og húðviðbrögð (útbrot, ofsakláði). Þessar aukaverkanir voru ekki takmarkandi fyrir meðferðina.

Tíðni bráðaofnæmisviðbragða (komu fram hjá samtals 6 af 3.778 sjúklingum, 0,2 %) var nokkru hærri hjá hópnum sem fékk 4 mg/kg skammt en þeim sem fékk 8 mg/kg skammt. Tilkynnt var um klínískt marktæk ofnæmisviðbrögð í tengslum við tocilizúmab þar sem stöðva þurfti meðferð hjá 13 af 3.778 sjúklingum (0,3%) sem fengu tocilizúmab meðan á klínískum samanburðar- og opnum rannsóknum stóð. Þessi viðbrögð sáust yfirleitt á öðru til fimmta innrennsli með tocilizúmabi (sjá kafla 4.4). Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um bráðaofnæmisviðbrögð sem leiddu til dauða meðan á meðferð með tocilizúmabi í bláæð stóð (sjá kafla 4.4).

Blóðfræðileg frávík

Daufkyrningar

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum fækkaði daufkyrningum í undir $1 \times 10^9/l$ hjá 3,4 % sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við $< 0,1$ % sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Hjá um helmingi sjúklinga þar sem heildarfjöldi daufkyrninga varð $< 1 \times 10^9/l$ gerðist það innan 8 vikna eftir að meðferð hófst. Tilkynnt var um fækkun undir $0,5 \times 10^9/l$ hjá 0,3% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Tilkynnt hefur verið um sýkingar samfara daufkyrningafæð.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsókna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni fækkunar daufkyrninga sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Blóðflögur

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum fækkaði blóðflögum undir $100 \times 10^3/\mu l$ hjá 1,7% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við < 1 % sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Þessi fækkun varð án tengsla við blæðingartilvik.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsókna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni fækkunar blóðflagna sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um að blóðfrumnafæð hafi komið fram eftir að lyfið var markaðssett.

Hækkuð gildi lifrartransamínasa

Meðan á 6 mánaða samanburðarrannsóknunum stóð komu fram skammvinnar hækkar á ALAT/ASAT í > 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda hjá 2,1% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg samanborið við 4,9% sjúklinga sem fengu metótrexat og 6,5% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við 1,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum.

Þegar lyfjum sem geta haft eituráhrif á lifur (t.d. metótrexat) var bætt við einlyfja meðferð með tocilizúmabi, olli það aukinni tíðni slíkra hækkana. Hækkar á ALAT/ASAT > 5 sinnum efri mörk eðlilegra gilda sáust hjá 0,7% sjúklinga sem fengu einlyfja meðferð með tocilizúmabi og 1,4% þeirra sem fengu tocilizúmab ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi, en hjá meirihluta þeirra var meðferð með tocilizúmab endanlega hætt. Á tvíblindum samanburðartíma rannsókna var tíðni óbundins gallrauða (indirect bilirubin) yfir eðlilegum efri mörkum, mæld við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu, var 6,2% hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Alls kom fram hækkun á óbundnum gallrauða um > 1 til $2 \times$ efri mörk eðlilegra gilda hjá 5,8% sjúklinga og hjá 0,4% sjúklinga kom fram hækkun um $> 2 \times$ efri mörk eðlilegra gilda.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsókna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni hækkana á ALAT/ASAT sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Blóðfitur

Meðan á 6 mánaða samanburðarrannsóknunum stóð var algengt að tilkynnt væri um hækkunir á blóðfitum, svo sem heildarkólesteróli, þríglýseríðum, LDL kólesteróli og/eða HDL kólesteróli. Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu kom í ljós að hjá um 24% sjúklinga sem fengu tocilizúmab í klínískum rannsóknum urðu viðvarandi hækkunir á heildarkólesteróli $\geq 6,2$ mmól/l og hjá 15% varð viðvarandi hækkun á LDL $\geq 4,1$ mmól/l. Meðferð með blóðfitulækkandi lyfjum leiðrétti blóðfituhækkunina.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsókna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni hækkana á blóðfitum sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Illkynja sjúkdómar

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að meta hugsanlega tíðni illkynja sjúkdóma vegna tocilizúmabs. Mat á langtímaöryggi er í gangi.

Húðviðbrögð

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um Stevens-Johnson heilkenni eftir markaðssetningu lyfsins.

Ónæmingargeta

Mótefni gegn tocilizúmabi getur myndast við meðferð með tocilizúmabi. Tengsl milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana geta komið fram.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun tocilizúmabs. Tilkynnt var um eitt tilvik ofskömmtnunar fyrir slysi þar sem sjúklingur með mergæxli fékk einn 40 mg/kg skammt í bláæð. Engar aukaverkanir komu fram.

Engar alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu allt að 28 mg/kg stakan skammt af tocilizúmabi þótt vart yrði við skammtatakmarkandi daufkyrningafæð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, interleukínhemlar, ATC flokkur: L04AC07.

Tyenne er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Verkunarháttur

Tocilizúmab binst sértækt bæði leysanlegum og himnubundnum IL-6 viðtökum (sIL-6R og mIL-6R). Sýnt hefur verið fram á að tocilizúmab hamlar sIL-6R og mIL-6R miðlaðri merkjagjöf. IL-6 er fjölvirkur, for-bólgu frumuboði (cytokine) myndaður af ýmsum frumugerðum, þar á meðal T- og B-frumum, einkjörnungum og trefjakímfrumum. IL-6 tekur þátt í ýmsum lífeðlisfræðilegum ferlum, svo sem T-frumu virkjun, virkjun immúnóglóbúlín-seytingar, virkjun bráðastigs próteinmyndunar í lifur og örvun blóðkornamyndunar. IL-6 hefur tengst meingerð sjúkdóma á borð við bólgusjúkdóma, beinþynningu og æxlismyndun.

Lyfhrif

Í klínískum rannsóknum á notkun tocilizúmabs varð vart við hraða lækkun á C virku próteini (CRP), blóðsökki (ESR), A-sterkjulíki í sermi (serum amyloid A) og fibrínógeni. Í samræmi við áhrif á bráðastigshvarfefni tengdist meðferð með tocilizúmabi lækkun á blóðflagnafjölda innan eðlilegra marka. Hækkun varð á blóðrauðagildum við það að tocilizúmab dró úr IL-6 stýrðum áhrifum á hepcidínmyndun til þess að auka aðgengi að járn. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tocilizúmabi sáust lækkuð gildi CRP niður í eðlileg gildi strax í 2. viku og hélt lækkunin áfram meðan á meðferð stóð.

Í klínísku rannsókninni WA28119 á notkun tocilizúmabs við risafrumuslagæðabólgu sást svipuð hröð lækkun á CRP og blóðsökki, ásamt lítils háttar aukningu á meðalgildum blóðrauða í rauðum blóðkornum (mean corpuscular haemoglobin concentration). Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu tocilizúmab í skömmtum frá 2 til 28 mg/kg í bláæð eða 81 til 162 mg undir húð náði heildardaufkyrningafjöldi lágmarki 2 til 5 dögum eftir lyfjagjöf. Eftir það fjölgaði daufkyrningum aftur í átt að grunnildi á skammtaháðan hátt.

Fækkun daufkyrninga eftir gjöf tocilizúmabs var svipuð hjá sjúklingum og hjá heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.8).

Iktsýki (notkun undir húð)

Klínísk verkun

Verkun tocilizúmabs sem gefið er undir húð við að draga úr teiknum og einkennum iktsýki og áhrif lyfsins á röntgensvörun voru metin í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra samanburðarrannsóknum. Í rannsókn I (SC-I) þurftu sjúklingar að vera >18 ára og vera með miðlungs eða mjög alvarlega iktsýki sem greind var samkvæmt greiningarskilyrðum ACR og vera með a.m.k. 4 auma liði og 4 bólgna liði við upphaf rannsóknarinnar. Allir sjúklingar fengu auk rannsóknalyfsins sjúkdómstemprandi gigtarlyf (ekki líftæknilyf). Í rannsókn II (SC-II) þurftu sjúklingar að vera >18 ára og vera með miðlungs eða mjög alvarlega iktsýki sem greind var samkvæmt greiningarskilyrðum ACR og vera með a.m.k. 8 auma liði og 6 bólgna liði við upphaf rannsóknarinnar.

Útsetning sjúklingsins fyrir lyfinu breytist ef skipt er úr því að gefa 8 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti í að gefa 162 mg undir húð einu sinni í viku. Umfang breytingarinnar breytist með líkamsþyngd sjúklingsins (aukin hjá léttum sjúklingum en minnkuð hjá þungum sjúklingum) en klínískur árangur er sambærilegur við það sem sést hjá sjúklingum sem fá lyfið í bláæð.

Klínísk svörun

SC-I rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með miðlungs eða mjög alvarlega iktsýki, sem höfðu sýnt ófullnægjandi klíníska svörun við fyrri meðferð við gigt sjúkdómnum, þ.m.t. einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, og höfðu u.þ.b. 20% sögu um ófullnægjandi svörun við a.m.k. einum TNF hemli. Í SC-I rannsókninni var 1.262 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá annaðhvort 162 mg af tocilizúmabi undir húð einu sinni í viku eða 8 mg/kg af tocilizúmabi í bláæð á 4 vikna fresti ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (ekki líftæknilyf). Aðalmælibreyta rannsóknarinnar var munur á hlutföllum sjúklinga sem náðu ACR20 svörun í viku 24. Niðurstöður SC-I rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 2.

Tafla 2: ACR svörun í SC-I rannsókninni (% sjúklinga) í viku 24

	SC-I ^a	
	TCZ undir húð 162 mg í hverri viku + sjúkdómstemprandi gigtarlyf N=558	TCZ í bláæð 8 mg/kg + sjúkdómstemprandi gigtarlyf N=537
ACR20 vika 24	69,4%	73,4%
Veginn mismunur (95% CI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 vika 24	47,0%	48,6%
Veginn mismunur (95% CI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 vika 24	24,0%	27,9%
Veginn mismunur (95% CI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = Þýði samkvæmt rannsóknaráætlun (per protocol population)

Hjá sjúklingum í SC-I rannsókninni var meðal sjúkdómsvirknistig (DAS28) við upphaf rannsóknarinnar 6,6 í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 6,7 í hópnum sem fékk lyfið í bláæð. Í viku 24 sást marktæk lækkun á DAS28 frá upphafi rannsóknarinnar (meðalframfarir) sem nam 3,5 í báðum meðferðarhópum og svipað hlutfall sjúklinga hafði náð DAS28 klínísku sjúkdómshléi (DAS < 2,6) í hópnum sem fékk lyfið undir húð (38,4%) og í hópnum sem fékk lyfið í bláæð (36,9%).

Röntgensvörun

Röntgensvörun við tocilizumabi sem gefið var undir húð var metin í tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn á sjúklingum með virka iktsýki (SC-II). SC-II rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með miðlungs eða mjög alvarlega iktsýki, sem höfðu sýnt ófullnægjandi klínísku svörun við fyrri meðferð við gigtarjúkdómnum, þ.m.t. einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, og höfðu u.þ.b. 20% sögu um ófullnægjandi svörun við a.m.k. einum TNF hemli. Sjúklingar þurftu að vera >18 ára og vera með virka iktsýki sem greind var samkvæmt greiningarskilyrðum ACR og vera með a.m.k. 8 auma liði og 6 bólgna liði við upphaf rannsóknarinnar. Í SC-II rannsókninni var 656 sjúklingum slembiræðið í hlutföllunum 2:1 til að fá 162 mg af tocilizumabi eða lyfleysu undir húð á 2 vikna fresti, ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (ekki líftæknilyf).

Í SC-II rannsókninni var hömlun á liðbyggingarskemmdum metin með röntgenmyndatöku og tjáð sem breyting á meðalgildi heildar Sharp stiga, sem leiðrétt voru samkvæmt van der Heijde (mTSS), frá upphafi rannsóknarinnar. Í viku 24 sást hömlun á liðbyggingarskemmdum sem marktækt minni versnun á röntgenmyndum hjá sjúklingum sem fengu tocilizumab undir húð, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (meðalgildi mTSS var 0,62 borið saman við 1,23; $p=0.0149$ (van Elteren)). Þessar niðurstöður eru sambærilegar við það sem sést hjá sjúklingum sem fá tocilizumab í bláæð.

Í SC-II rannsókninni höfðu 60,9% sjúklinga sem fengu tocilizumab undir húð aðra hverja viku náð ACR20-svörun í viku 24, 39,8% þeirra höfðu náð ACR50-svörun og 19,7% þeirra höfðu náð ACR70-svörun, en af sjúklingum sem fengu lyfleysu höfðu 31,5% náð ACR20-svörun, 12,3% höfðu náð ACR50-svörun og 5,0% höfðu náð ACR70-svörun. Meðalgildi DAS28 við upphaf rannsóknarinnar var 6,7 í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 6,6 í hópnum sem fékk lyfleysu. Í viku 24 sást marktæk lækkun á DAS28 frá upphafi rannsóknarinnar sem nam 3,1 í hópnum sem fékk lyfið undir húð og 1,7 í hópnum sem fékk lyfleysu og hlutfall sjúklinga sem náði DAS28 < 2,6 var 32,0% í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 4,0% í hópnum sem fékk lyfleysu.

Heilsutengdar og lífsgæða útkomur

Í SC-I rannsókninni var meðallækkun á HAQ-DI stigum frá upphafi rannsóknarinnar að viku 24 0,6 bæði í hópnum sem fékk lyfið undir húð og í hópnum sem fékk lyfið í bláæð. Hlutfall sjúklinga sem hafði náð bætingu á HAQ-DI stigum í viku 24 sem skipti máli klínískt (breyting um $\geq 0,3$ einingar frá upphafi rannsóknarinnar) var einnig sambærilegt í hópnum sem fékk lyfið undir húð (65,2%) og í hópnum sem fékk lyfið í bláæð (67,4%) og var veginn mismunur hlutfallanna -2,3% (95% CI -8,1; 3,4). Hvað varðar SF-36 var meðalbreyting frá upphafi rannsóknarinnar að viku 24 á andlegum þáttum

6,22 í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 6,54 í hópnum sem fékk lyfið í bláæð og á líkamlegum þáttum voru stig einnig svipuð, þ.e. 9,49 í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 9,65 í hópnum sem fékk lyfið í bláæð.

Í SC-II rannsókninni var meðallækkun á HAQ-DI stigum frá upphafi rannsóknarinnar að viku 24 marktækt meiri í hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð aðra hverja viku (0,4) en í hópnum sem fékk lyfleysu (0,3). Hlutfall sjúklinga sem hafði náð bætingu á HAQ-DI stigum í viku 24 sem skipti máli klínískt (breyting um $\geq 0,3$ einingar frá upphafi rannsóknarinnar) var hærra í hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð aðra hverja viku (58%) en í hópnum sem fékk lyfleysu (46,8%). Árangur samkvæmt SF-36 (meðalbreyting á stigum varðandi andlega og líkamlega þætti) var marktækt betri í hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð (6,5 og 5,3) en hópnum sem fékk lyfleysu (3,8 og 2,9).

sJIA (undir húð)

Klínísk verkun

52 vikna opin, fjölsetra rannsókn (WA28118) var gerð á lyfjahvörfum, lyfhrifum og öryggi hjá börnum með sJIA á aldrinum 1 til 17 ára, til að ákvarða hæfilegan skammt af tocilizúmabi undir húð, sem væri sambærilegur við gjöf lyfsins í bláæð varðandi lyfjahvörf, lyfhrif og öryggi.

Gjaldgengir sjúklingar fengu skammta af tocilizúmabi samkvæmt líkamsþyngd, þannig að sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg (n=26) fengu 162 mg af tocilizúmabi vikulega og sjúklingar sem vógu minna en 30 kg (n=25) fengu 162 mg af tocilizúmabi á 10 daga fresti (n=8) eða á 2 vikna fresti (n=17) í 52 vikur. Af þessum 51 sjúklingi höfðu 26 (51%) ekki fengið tocilizúmab áður en 25 (49%) höfðu áður fengið tocilizúmab í bláæð en skiptu yfir í tocilizúmab undir húð við upphaf rannsóknarinnar.

Könnunargreining á niðurstöðum varðandi verkun sýndi að gjöf tocilizúmabs undir húð bætti allar könnunarbreytur fyrir verkun, þ.m.t. skor á JADAS 71-kvarða (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71) hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið tocilizúmab og viðhélt öllum könnunarbreytum fyrir verkun hjá sjúklingum sem skiptu úr meðferð með tocilizúmabi í bláæð yfir í meðferð með tocilizúmabi undir húð, allan tímann meðan á rannsókninni stóð, í báðum þyngdarflokkum (undir 30 kg og ≥ 30 kg).

pJIA (undir húð)

52 vikna opin, fjölsetra rannsókn var gerð á lyfjahvörfum, lyfhrifum og öryggi hjá börnum með pJIA á aldrinum 1 til 17 ára, til að ákvarða hæfilegan skammt af tocilizúmabi undir húð, sem væri sambærilegur við gjöf lyfsins í bláæð varðandi lyfjahvörf, lyfhrif og öryggi.

Gjaldgengir sjúklingar fengu skammta af tocilizúmabi samkvæmt líkamsþyngd, þannig að sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg (n=25) fengu 162 mg af tocilizúmabi á 2 vikna fresti og sjúklingar sem vógu minna en 30 kg (n=27) fengu 162 mg af tocilizúmabi á 3 vikna fresti í 52 vikur. Af þessum 52 sjúklingum höfðu 37 (71%) ekki fengið tocilizúmab áður en 15 (29%) höfðu áður fengið tocilizúmab í bláæð en skiptu yfir í tocilizúmab undir húð við upphaf rannsóknarinnar.

Lyfjahvörf (útsetning) og lyfhrif (svörun) við skammta sem námu 162 mg af tocilizúmabi undir húð á 3 vikna fresti fyrir sjúklinga sem vógu minna en 30 kg og 162 mg á 2 vikna fresti fyrir sjúklinga sem vógu ≥ 30 kg studdu að verkun og öryggi við slíka notkun lyfsins væru sambærileg við það sem sást við samþykktu notkun tocilizúmabs í bláæð hjá sjúklingum með pJIA.

Könnunargreining á niðurstöðum varðandi verkun sýndi að gjöf tocilizúmabs undir húð bætti skor á JADAS 71-kvarða (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71) hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið tocilizúmab og viðhélt miðgildi á JADAS 71-kvarða allan rannsóknartímann hjá sjúklingum sem skiptu úr meðferð með tocilizúmabi í bláæð yfir í meðferð með tocilizúmabi undir húð, í báðum þyngdarflokkum (undir 30 kg og ≥ 30 kg).

Klínísk verkun

WA28119-rannsóknin var slembiröðuð, fjölsetra, tvíblind III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem gerð var til að meta verkun og öryggi við notkun tocilizúmabs handa sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu.

Tvöhundruð fimmtíu og einn (251) sjúklingur með nýja eða endurkomna risafrumuslagæðabólgu var tekinn inn í rannsóknina og slembiraðað í einhvern fjögurra meðferðarhópa. Í rannsókninni var 52 vikna blindað tímabil (hluti 1) sem fylgt var eftir með 104 vikna opinni framlengingu (hluti 2). Markmiðið með hluta 2 var að lýsa öryggi við langtímanotkun og endingu verkunar eftir 52 vikna meðferð með tocilizúmabi, að kanna tíðni bakslaga og þörf fyrir meðferð með tocilizúmabi eftir að 52 vikur voru liðnar og að veita innsýn inn í hugsanlega minnkun á notkun stera til langs tíma með notkun tocilizúmabs.

Tveir skammtar af tocilizúmabi undir húð (162 mg vikulega og 162 mg á 2 vikna fresti) voru bornir saman við tvo mismunandi meðferðarhópa sem fengu lyfleysu og var sjúklingum slembiraðað í hópana í hlutföllunum 2:1:1:1.

Allir sjúklingar fengu bakgrunnsmeðferð með sykursteram (prednisóni). Báðir hóparnir sem fengu tocilizúmab og annar hópurinn sem fékk lyfleysu fylgdu fyrirfram skilgreindri áætlun um minnkun skammta af prednisóni á 26 vikum, en hinn hópurinn sem fékk lyfleysu fylgdi fyrirfram skilgreindri áætlun um minnkun skammta af prednisóni á 52 vikum, sem átti að líkja betur eftir venjubundinni meðferð.

Lengd sykursterameðferðar meðan á skimun (screening) stóð og áður en meðferð hófst með tocilizúmabi (eða lyfleysu), var svipuð í öllum 4 meðferðarhópunum (sjá töflu 3).

Tafla 3: Lengd barksterameðferðar meðan á skimun stóð í rannsókn WA28119

	Lyfleysa + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=50	Lyfleysa + prednisón í minnkandi skömmtum á 52 vikum N=51	Tocilizumab 162 mg undir húð vikulega + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=100	Tocilizumab 162 mg undir húð aðra hverja viku + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=49
Lengd (dagar)				
Meðaltal (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Miðgildi	42,0	41,0	41,0	42,0
Lágmark - Hámark	6 - 63	12 – 82	1 - 87	9 - 87

Aðalmarkmið rannsóknarinnar varðandi verkun náðist, en það var metið með samanburði á hlutfalli sjúklinga sem höfðu náð viðvarandi sjúkdómshléi án steranotkunar í viku 52, annars vegar í hópnum sem fékk tocilizúmab ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum og hins vegar í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum (tafla 4).

Helsta viðbótarmarkmið rannsóknarinnar varðandi verkun náðist einnig, en það var metið með samanburði á hlutfalli sjúklinga sem höfðu náð viðvarandi sjúkdómshléi í viku 52, annars vegar í hópnum sem fékk tocilizúmab ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum og hins vegar í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 52 vikum (tafla 4).

Tölfræðilega marktækur munur, tocilizúmabi í vil, var á árangri við að ná viðvarandi sjúkdómshléi án steranotkunar í viku 52, annars vegar af meðferð með tocilizúmabi ásamt prednisóni í minnkandi

skömmtum á 26 vikum og hins vegar af meðferð með lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum eða 52 vikum.

Hlutfall sjúklinga sem náði viðvarandi sjúkdómshléi í viku 52 er sýnt í töflu 4.

Viðbótarmarkmið

Mæling á tíma fram að fyrsta GCA kasti leiddi í ljós marktækt minni hættu á köstum hjá hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð vikulega, borið saman við hópana sem fengu lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum eða 52 vikum og hjá hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð aðra hverja viku, borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum (þegar borið var saman með 0,01 marktækni). Tocilizúmab undir húð vikulega olli einnig klínískt mikilvægri minnkun hættu á köstum, borið saman við lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum, bæði hjá sjúklingum sem voru teknir inn í rannsóknina með endurkomna GCA og sjúklingum sem voru teknir inn með nýgreinda GCA (tafla 4).

Uppsafnaður skammtur af sykurstærum

Uppsafnaður skammtur af prednisóni í viku 52 var marktækt minni hjá hópnum tveimur sem fengu tocilizúmab en hjá hópnum sem fengu lyfleysu (tafla 4). Í sérstakri greiningu á sjúklingum sem fengu neyðarskammta af prednisóni til að bregðast við GCA kasti á fyrstu 52 vikunum var uppsafnaður skammtur af prednisóni mjög breytilegur. Miðgildi skammtastærða hjá sjúklingum sem fengu neyðarskammta í hópnum sem fékk tocilizúmab vikulega var 3.129,75 mg og í hópnum sem fékk tocilizúmab aðra hverja viku var það 3.847 mg. Í báðum hópum voru þessar skammtastærðir umtalsvert minni en í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum, þar sem það var 4.023,5 mg og í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 52 vikum, þar sem það var 5.389,5 mg.

Tafla 4: Niðurstöður varðandi verkun í WA28119-rannsókninni

	Lyfleysa + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=50	Lyfleysa + prednisón í minnkandi skömmtum á 52 vikum N=51	Tocilizúmab 162 mg undir húð vikulega + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=100	Tocilizúmab 162 mg undir húð aðra hverja viku + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=49
Aðalmarkmið				
****Viðvarandi sjúkdómshlé (tocilizúmab vs lyfleysa+26)				
Sjúklingar sem svöruðu meðferð í viku 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Óleiðréttur mismunur á hlutfalli (99,5% öryggismörk)	N/A	N/A	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Helsta viðbótarmarkmið				
Viðvarandi sjúkdómshlé (tocilizúmab vs lyfleysa+52)				
Sjúklingar sem svöruðu meðferð í viku 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Óleiðréttur mismunur á hlutfalli (99,5% öryggismörk)	N/A	N/A	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
Aðrar viðbótarmælingar				
Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (tocilizúmab vs. lyfleysa+26)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Áhættuhlutfall (99% öryggismörk)	N/A	N/A	0,39**	0,48
Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (tocilizúmab vs. lyfleysa+52)	N/A	N/A	0,18; 0,82	0,20; 1,16
Áhættuhlutfall (99% öryggismörk)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (endurkominn sjúkdómur; tocilizúmab vs. lyfleysa+26)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Áhættuhlutfall (99% öryggismörk)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (endurkominn sjúkdómur; tocilizúmab vs. lyfleysa+52)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Áhættuhlutfall (99% öryggismörk)	N/A	N/A		
Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (nýgreindur sjúkdómur; tocilizúmab vs. lyfleysa+26)	N/A	N/A		
Áhættuhlutfall (99% öryggismörk)	N/A	N/A		
Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (nýgreindur sjúkdómur; tocilizúmab vs. lyfleysa+52)	N/A	N/A		
Áhættuhlutfall (99% öryggismörk)	N/A	N/A		
Uppsafnaður skammtur af sykurstærum (mg)	3.296,0	N/A	1.862,00*	1.862,00*
miðgildi í viku 52 (tocilizúmab vs lyfleysa+26 ²)	0	3.817,50	1.862,00*	1.862,00*
miðgildi í viku 52 (tocilizúmab vs lyfleysa+52 ²)	N/A			
Könnunarmælingar				
Árleg tíðni bakslaga, vika 52 [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Meðaltal (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p<0,0001

** p<0,005 (viðmiðunarmörk fyrir marktækni fyrir aðal- og helstu viðbótarrannsóknir á yfirburðum)

***Ísandi p-gildi ≤0,005

****Versnun: endurkoma GCA merkja og einkenna og/eða blóðsökk (ESR) ≥30 mm/klst. – Þörf á hækkun prednisón skammta

Sjúkdómshlé: engin versnun og gildi fyrir C-virkt prótein (CRP) aftur eðlileg

Viðvarandi sjúkdómshlé: sjúkdómshlé frá viku 12 til viku 52 – Sjúklingar verða að fylgja rannsóknaráætlun og minnka prednisón skammta smám saman

¹ greining á tíma (í dögum) frá klínísku sjúkdómshléi fram að fyrsta sjúkdómskasti
² p-gildi eru fundin með Van Elteren greiningu fyrir óstikabundin (non-parametric) gögn
[§] tölfræðileg greining hefur ekki verið framkvæmd
N/A= á ekki við

Niðurstöður varðandi lífsgæði

Í WA28119-rannsókninni var niðurstöðum SF-36 spurningalistans skipt í samantektarstig fyrir líkamlega þætti (physical component summary score, PCS) og hugræna þætti (mental component summary score, MCS). Breyting á meðalgildi PCS frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 var meiri (sýndi meiri bætingu) hjá hópnum sem fengu tocilizúmab vikulega [4,10] og aðra hverja viku [2,76] en í hópnum sem fengu lyfleysu [lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur; -0,28, lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur; -1,49], þó samanburðurinn hafi eingöngu verið tölfræðilega marktækur milli hópsins sem fékk tocilizúmab vikulega ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum og hópsins sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 52 vikum (5,59, 99% öryggismörk: 8,6; 10,32) ($p=0,0024$). Breyting á meðalgildi MCS frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52, bæði hjá hópnum sem fengu tocilizúmab vikulega [7,28] og aðra hverja viku [6,12] var meiri en hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 52 vikum [2,84] (þó mismunurinn væri ekki tölfræðilega marktækur [$p=0,0252$ fyrir hópinn sem fékk skammt vikulega; $p=0,1468$ fyrir hópinn sem fékk skammt aðra hverja viku]) og svipuð og hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum [6,67].

Mat sjúklinga á sjúkdómsvirkni byggðist á 0-100 mm sjónrænum kvarða (Visual Analogue Scale, VAS). Meðalbreyting á VAS-gildi sjúklinga frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 var minni (sem sýnir meiri bata) hjá hópnum sem fengu tocilizúmab vikulega [-19,0] og aðra hverja viku [-25,3] en hjá báðum hópnum sem fengu lyfleysu [lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur -3,4; lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur -7,2], þó samanburðurinn hafi eingöngu verið tölfræðilega marktækur milli hópsins sem fékk tocilizúmab aðra hverja viku ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum og hópanna sem fengu lyfleysu [lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur $p=0,0059$, lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur $p=0,0081$].

Breytingar á FACIT-Fatigue stigum frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 voru reiknaðar fyrir alla hópa. Meðaltal breytinga [SD] var sem hér segir: Tocilizúmab vikulega ásamt sterum í 26 vikur 5,61 [10,115], tocilizúmab aðra hverja viku ásamt sterum í 26 vikur 1,81 [8,836], lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur 0,26 [10,702] og lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur -1,63 [6,753].

Breytingar á EQ5D stigum frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 voru tocilizúmab vikulega ásamt sterum í 26 vikur 0,10 [0,198], tocilizúmab aðra hverja viku ásamt sterum í 26 vikur 0,05 [0,215], lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur 0,07 [0,293] og lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur -0,02 [0,159].

Hærrí stig þýða bata, bæði á FACIT-Fatigue og EQ5D kvarða.

Notkun í bláæð

Iktsýki

Klínísk verkun

Verkun tocilizúmabs við að draga úr teiknum og einkennum iktsýki var metin í fimm slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra rannsóknum. Í rannsókn I-V tóku þátt sjúklingar ≥ 18 ára með virka iktsýki sem greind var samkvæmt viðmiðunum American College of Rheumatology (ACR) og með a.m.k. átta auma og sex bólgna liði við upphaf rannsóknar.

Í rannsókn I var tocilizúmab gefið í bláæð á 4 vikna fresti sem einlyfja meðferð. Í rannsókn II, III og V var tocilizúmab gefið í bláæð á 4 vikna fresti með metótrexati samanborið við lyfleysu með metótrexati. Í rannsókn IV var tocilizúmab gefið í bláæð á 4 vikna fresti ásamt öðrum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum samanborið við lyfleysu ásamt öðrum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum. Aðalmælikvarði hvernig af rannsóknunum fimm var hlutfall sjúklinga sem náðu svöruninni ACR 20 í 24. viku.

Rannsókn I mat 673 sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð með metótrexati síðustu sex mánuðina fyrir slembiröðunina og sem höfðu ekki hætt fyrri meðferð með metótrexati vegna klínískt mikilvægra eituráhrifa eða skorts á svörun. Meirihluti (67%) sjúklinga hafði ekki fengið metótrexat áður. Skammtar af 8 mg/kg tocilizúmabi voru gefnir á 4 vikna fresti sem einlyfjameðferð. Samanburðarhópurinn fékk vikulega metótrexat (skammtur títraður úr 7,5 mg í hámark 20 mg á viku á átta vikna tímabili).

Rannsókn II, tveggja ára rannsókn með skipulögðum greiningum í 24. viku, 52. viku og 104. viku, mat 1.196 sjúklinga sem voru ekki með næga, klíníska svörun við metótrexati. Skammtar af 4 eða 8 mg/kg tocilizúmabi eða lyfleysa voru gefnir á 4 vikna fresti í blindri meðferð í 52 vikur ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg vikulega). Eftir 52. viku gátu allir sjúklingar fengið opna meðferð með tocilizúmabi 8 mg/kg. Af þeim sjúklingum sem luku rannsókninni og fengu upphaflega lyfleysu ásamt metótrexati fengu 86% opna meðferð með tocilizúmabi 8 mg/kg á 2. ári. Aðalmælikvarði í 24. viku var hlutfall sjúklinga sem náðu svöruninni ACR 20. Í 52. viku og 104. viku voru aðrir helstu mælikvarðar að koma í veg fyrir liðskemmd og bæta líkamsstarfsemi.

Rannsókn III mat 623 sjúklinga sem voru ekki með næga, klíníska svörun við metótrexati. Gefnir voru 4 eða 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi eða lyfleysa á 4 vikna fresti ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg á vikulega).

Rannsókn IV mat 1.220 sjúklinga sem voru ekki með næga svörun við iktsýkismeðferðinni sem þeir voru á með einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Gefnir voru 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi eða lyfleysa á 4 vikna fresti ásamt stöðugum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum.

Rannsókn V mat 499 sjúklinga sem voru með ófullnægjandi, klíníska svörun eða þoldu ekki eitt eða fleiri lyf með TNF-hemlum. Meðferðin með TNF-hemlinum var stöðvuð fyrir slembiúrtakið. Gefnir voru 4 eða 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi eða lyfleysa á 4 vikna fresti ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg vikulega).

Klínísk svörun

Í öllum rannsóknunum voru sjúklingar sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg með tölfræðilega marktækt hærri ACR 20, 50, 70 svörunartíðni eftir 6 mánuði samanborið við viðmiðunarhóp (tafla 5). Í rannsókn I var sýnt fram á yfirburði tocilizúmabs 8 mg/kg fram yfir virka samanburðarlyfið metótrexat.

Meðferðaráhrif voru svipuð hjá sjúklingum óháð iktsýkisþætti, aldri, kyni, kynþætti, fjölda fyrri meðferða eða sjúkdómsástandi. Lyfið fór fljótt að verka (jafnvel í 2. viku) og svörun hélt yfirleitt áfram að batna eftir því sem á meðferðina leið. Áframhaldandi, varanleg svörun sást í meira en 3 ár í opnu framhaldsrannsóknunum I-V.

Hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg varð vart við marktækar framfarir í hverjum þætti ACR svörunarinnar. Þar má nefna tölur um auma og bólgna liði, heildarmat sjúklinga og lækna, fötlunarstuðul, mat á verkjum og CRP samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu með metótrexati eða öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum í öllum rannsóknunum.

Hjá sjúklingum í rannsóknum I-V var meðal sjúkdómsvirknistig (DAS28) 6,5-6,8 við grunnlínu. Marktæk minnkun á DAS28 miðað við grunnlínu (meðalframfarir) sem nam 3,1-3,4 kom fram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab miðað við samanburðar sjúklinga (1,3-2,1). Hlutfall sjúklinga sem náðu DAS28 klínísku sjúkdómshléi (DAS28 < 2,6) var marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab (28-34%) miðað við 1-12% hjá samanburðarsjúklingum eftir 24 vikur. Í rannsókn II voru 65% sjúklinga með DAS28 < 2,6 í 104. viku samanborið við 48% í 52. viku og 33% sjúklinga í 24. viku.

Í úrtaksgreiningu rannsókna II, III og IV var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20, 50 og 70 svörun marktækt hærri (59% á móti 50%, 37% á móti 27%, 18% á móti 11% fyrir hverja tölu um sig) hjá hópnum sem fékk tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi á móti þeim sem fengu

tocilizumab 4 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi ($p < 0,03$). Á svipaðan hátt var hlutfall sjúkinga sem náðu DAS28 sjúkdómshlí (DAS28 $< 2,6$) marktækt hærra (31% á móti 16% fyrir hvorn hóp um sig) hjá sjúklingum sem fengu tocilizumab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi en hjá sjúklingum sem fengu tocilizumab 4 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi ($p < 0,0001$).

Tafla 5: ACR svaranir í samanburðarrannsóknum með lyfleysu/metotrexat/sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD) (Hundraðshluti sjúkinga)

	Rannsókn I AMBITION		Rannsókn II LITHE		Rannsókn III OPTION		Rannsókn IV TOWARD		Rannsókn V RADIATE	
Vika	TCZ 8 mg/kg	MT X	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MT X	TCZ 8 mg/kg + DMAR D	PBO + DMAR D	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
ACR 20										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%** *	10%
52			56%***	25%						
ACR 50										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%** *	4%
52			36%***	10%						
ACR 70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotrexat

PBO - Lyfleysa

DMARD - Sjúkdómstemprandi gigtarlyf

** - $p < 0,01$, TCZ á móti lyfleysu + MTX/DMARD

*** - $p < 0,0001$, TCZ á móti lyfleysu + MTX/DMARD

Meiriháttar klínísk svörun

Eftir 2 ára meðferð með tocilizumabi ásamt metotrexati náðu 14% sjúkinga meiriháttar klínískri svörun (varanleg ACR70 svörun í 24 vikur eða lengur).

Röntgensvörun

Í rannsókn II var hömlun á liðabyggingarskemmdum metin með röntgenmyndatöku hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun við MTX og tjáð sem breyting á umbreyttu Sharp stigi og þáttum þess, úrátustigi (erosion score) og þrengingarstigi liðrýmis. Hömlun á liðabyggingarskemmdum sást sem marktækt minni versnun á röntgenmyndum hjá sjúklingum sem fengu tocilizumab miðað við samanburðarhóp (tafla 6).

Í opnum framhaldshluta rannsóknar II hélt hindrun á versnun liðaskemmda áfram hjá sjúklingum sem fengu tocilizumab ásamt metotrexati á öðru ári meðferðarinnar. Meðalbreyting frá grunnildi Sharp-Genant stigunar í 104. viku var marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu tocilizumab 8 mg/kg ásamt metotrexati ($p < 0,0001$) samanborið við sjúkinga sem fengu lyfleysu ásamt metotrexati.

Tafla 6: Meðalbreytingar á röntgenmyndum á 52 vikum í rannsókn II

	PBO + MTX (+ TCZ frá 24. viku) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Heildar Sharp-Genant stig	1,13	0,29*
Úrátustig	0,71	0,17*
LRÞ stig	0,42	0,12**

PBO - Lyfleysa

MTX - Metótrexat

TCZ - Tocilizúmab

LRÞ - Liðrýmisþrenging

* - $p \leq 0,0001$, TCZ á móti lyfleysu + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ á móti lyfleysu + MTX

Eftir 1 árs meðferð með tocilizúmabi ásamt metótrexati sýndu 85% sjúklinga (n=348) enga versnun liðaskemmda, þ.e. breyting á heildar-Sharp-stigun (Total Sharp Score) var núll eða minni samanborið við 67% sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati (n=290) ($p \leq 0,001$). Þetta hélst eftir 2 ára meðferð (83%; n=353). Hjá níttíu og þrjú prósent (93%; n=271) sjúklinga varð engin versnun milli 52. viku og 104. viku.

Heilsutengdar og lífsgæða útkomur

Sjúklingar sem fengu tocilizúmab tilkynntu um framfarir í öllum útkomum sem vörðuðu tilkynningar frá sjúklingum (Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), Short Form-36 og Functional Assessment of Chronic Illness therapy spurningalistum). Tölfræðilega marktækar framfarir á stigum HAQ-DI komu fram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab samanborið við sjúklinga sem fengu sjúkdómstemprandi gigtarlyf. Meðan á opnum hluta rannsóknar II stóð hélst aukning líkamlegrar færni í allt að 2 ár. Í 52. viku var meðalbreyting á stigum HAQ-DI -0.58 hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt metótrexati, samanborið við -0.39 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati. Meðalbreyting á stigum HAQ-DI hélst enn í 104. viku hjá hópnum sem fékk tocilizúmab 8 mg/kg ásamt metótrexati (-0.61).

Blóðrauðagildi

Tölfræðilega marktækar framfarir á blóðrauðagildum komu fram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab samanborið við þá sem fengu sjúkdómstemprandi gigtarlyf ($p < 0,0001$) í 24. viku. Meðal blóðrauðagildi hækkuðu í 2. viku og héldust innan eðlilegra marka fram í 24. viku.

Tocilizúmab í samanburði við adalímúab einlyfjameðferð

Rannsókn VI (WA19924), tvíblind 24 vikna rannsókn sem bar saman tocilizúmab einlyfjameðferð og adalímúab einlyfjameðferð þar sem mat var lagt á 326 sjúklinga með iktsýki sem þoldu ekki metótrexat eða þar sem áframhaldandi meðferð með metótrexati þótti ekki viðeigandi (þar með taldir sjúklingar sem svöruðu ekki metótrexat meðferð). Sjúklingar í tocilizúmab hópi fengu tocilizúmab (8 mg/kg) innrennsli í bláæð á 4 vikna fresti og inndælingu undir húð með lyfleysu á 2 vikna fresti. Sjúklingum í adalímúab hópnum var gefið adalímúab með inndælingu undir húð (40 mg) á 2 vikna fresti ásamt lyfleysu með innrennsli í bláæð á 4 vikna fresti.

Sýnt var fram á með tölfræðilega marktækum mun að tocilizúmab meðferð hafði meiri sjúkdómstemprandi áhrif en adalímúab frá grunnildi fram í 24. viku miðað við aðalmælibreytu sem er breyting í DAS28 og einnig fyrir allar viðbótarmælibreytur (tafla 7).

Tafla 7: Virkniniðurstöður úr rannsókn VI (WA19924)

	ADA + lyfleysa (i.v.) N = 162	TCZ + lyfleysa (s.c.) N = 163	p-gildi ^(a)
Aðalmælibreyta – Meðalbreyting frá grunnlínu að 24. viku			
DAS28 (leiðrétt meðalgildi)	-1,8	-3,3	
Mismunur á leiðréttu meðalgildi (95% CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Viðbótarmælibreytur - hlutfall sjúklinga sem svaraði meðferð í 24. viku ^(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 svörun, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 svörun, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 svörun, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^ap gildi er leiðrétt fyrir tegund og tímalengd iktsýki fyrir allar mælibreytur og að auki upphafsgildi fyrir allar samfelldar mælibreytur.

^bSvara ekki meðferð, áætlanir sem notaðar eru þar sem gögn vantar. Margfeldni stýrt með Bonferroni-Holm aðferð.

Heildaraukaverkanir voru svipaðar milli tocilizúmab og adalimúmabs. Hlutfall sjúklinga með alvarlegar aukaverkanir skiptist jafnt á milli meðferðarhópanna (tocilizúmab 11,7% samanborið við adalimúmab 9,9%). Eðli aukaverkana í tocilizúmab hópnum var í samræmi við þekkt öryggi tocilizúmabs og fjöldi aukaverkana sem tilkynntar voru var svipaður og fram kemur í töflu 1. Tilkynnt var um hærri tíðni sýkinga í tocilizúmab hópnum (48% á móti 42%), en enginn munur var á tíðni alvarlegra sýkinga (3,1%). Rannsóknarmeðferðirnar leiddu báðar til samskonar breytinga á rannsóknargildum (lækkun í gildum daufkyrninga og blóðflaga, hækkun í ALAT, ASAT og blóðfitu), hinsvegar voru breytingarnar og tíðni frávik meiri hjá tocilizúmab samanborið við adalimúmab. Hjá fjórum (2,5%) sjúklingum í tocilizúmab hópnum og tveimur (1,2%) sjúklingum í adalimúmab hópnum varð lækkun af CTC gráðu 3 eða 4 á fjölda daufkyrninga. Hjá ellefu (6,8%) sjúklingum í tocilizúmab hópnum og fimm (3,1%) sjúklingum í adalimúmab hópnum varð hækkun á ALAT af CTC gráðu 2 eða meira. Meðal LDL aukning frá grunnlínu var 0,64 mmól/l (25 mg/dl) fyrir sjúklinga í tocilizúmab hópnum og 0,19 mmól/l (7 mg/dl) fyrir sjúklinga í adalimúmab hópnum. Öryggið í tocilizúmab hópnum var í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar fyrir tocilizúmab og engar nýjar eða óvæntar aukaverkanir komu fram (sjá töflu 1).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf tocilizúmabs einkennast af ólínulegu brotthvarfi sem er samsett úr línulegri úthreinsun og Michaelis-Menten brotthvarfi. Ólínulegi hluti brotthvarfs tocilizúmabs leiðir til hlutfallslega meiri aukningar á útsetningu en ef hún væri eingöngu skammtaháð. Lyfjahvarfabreytur tocilizúmabs breytast ekki með tímanum. Vegna þess að heildarúthreinsun tocilizúmabs er háð þéttni lyfsins í sermi er helmingunartími tocilizúmabs einnig háður þéttni og breytist eftir þéttni lyfsins í sermi. Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá öllum sjúklingahópum sem rannsakaðir hafa verið benda ekki til tengsla milli sýnilegrar úthreinsunar og tilvistar mótefna gegn lyfinu.

Iktsýki

Notkun í bláæð

Lyfjahvörf tocilizúmabs voru ákvörðuð með því að beita þýðisgreiningu á lyfjahvörfum á gagnagrunn sem í voru 3.552 sjúklingar með iktsýki sem fengu innrennsli í eina klukkustund með 4 eða 8 mg/kg af tocilizúmab á 4 vikna fresti í 24 vikur eða 162 mg af tocilizúmabi gefið undir húð einu sinni í viku eða aðra hverja viku í 24 vikur.

Eftirfarandi breytur (áætluð meðalgildi ± staðalfrávik) voru áætlaðar fyrir 8 mg/kg skammt af tocilizúmabi gefinn á 4 vikna fresti: Flatarmál undir blóðþéttniferli (AUC) við jafnvægi = 38.000 ± 13.000 klst. míkrog/ml, lágmarkspéttni (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 míkrog/ml og

hámarksþéttni ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ míkroég/ml og voru uppsöfnunarhlutföll lág, 1,32 fyrir AUC og 1,09 $C_{\max}$. Uppsöfnunarhlutfall $C_{\min}$ var herra (2,49), en búist var við á grundvelli ólínulegs skerfs úthreinsunar við lægri þéttni. Jafnvægi náðist eftir fyrstu gjöf hvað varðar $C_{\max}$ og eftir 8 og 20 vikur fyrir hvora breytu um sig, AUC og $C_{\min}$. AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ fyrir tocilizúmab hækkuðu með vaxandi líkamsþyngd. Við líkamsþyngd ≥ 100 kg voru áætluð meðalgildi ($\pm$ SD) AUC, $C_{\min}$ and $C_{\max}$ fyrir tocilizúmab við jafnvægi 50.000 ± 16.800 míkroég klst./ml, $24,4 \pm 17,5$ míkroég/ml, og $226 \pm 50,3$ míkroég/ml fyrir hverja breytu um sig, sem eru hærri gildi en meðalútsetningargildi fyrir sjúklingahópin (þ.e. allar líkamsþyngdir) hér að ofan. Skammtasvörunarferill (dose-response curve) fyrir tocilizúmab verður flatur við hærri skammta, sem leiðir til þess að lítill ávinningur í verkun næst við hvert þrep í aukningu á styrk tocilizúmabs. Þannig að engin aukning á verkun, sem skipti máli fyrir meðhöndlun, kom fram þegar sjúklingar fengu > 800 mg af tocilizúmabi. Því er ekki mælt með notkun stærri skammta af tocilizúmabi en 800 mg í hverju innrennsli (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Hjá sjúklingum með iktsýki var miðlægt dreifingarrúmmál 3,72 l, en útlægt dreifingarrúmmál 3,35 l sem olli 7,07 l dreifingarrúmmáli við jafnvægi.

Brotthvarf

Eftir að skammtur er gefinn í bláæð verður tvífasa brotthvarf úr blóðrás á tocilizúmabi. Heildarúthreinsun tocilizúmabs var skammtaháð og er hún samanlögð línuleg og ólínuleg úthreinsun. Línuleg úthreinsun var áætluð sem breyta í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og nam hún 9,5 ml/klst. Þéttniháð, ólínuleg úthreinsun hefur miklu hlutverki að gegna þegar þéttni tocilizúmabs er lág. Þegar ólínulegt úthreinsunarferli er mettað, við hærri þéttni tocilizúmabs, ákvarðast úthreinsun aðallega af línulegri úthreinsun.

$t_{1/2}$ fyrir tocilizúmab var þéttniháður. Við jafnvægi eftir 8 mg/kg skammt á 4 vikna fresti lækkaði virkur $t_{1/2}$ með lakkandi þéttni á 18 til 6 daga skömmtunarbili.

Línulegt samband

Lyfjahvarfabreytur tocilizúmabs breyttust ekki með tímanum. Aukning sem var meira en skammtaháð varð á AUC og $C_{\min}$ við 4 og 8 mg/kg skammta á 4 vikna fresti. $C_{\max}$ hækkaði í hlutfalli við skammta. Við jafnvægi var áætlað AUC 3,2 sinnum herra og $C_{\min}$ 30 sinnum hærri þegar skammturinn var 8 mg/kg en þegar hann var 4 mg/kg.

Notkun undir húð

Lyfjahvörf tocilizúmabs voru ákvörðuð með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í gagnagrunni sem í voru 3.552 sjúklingar með iktsýki sem fengu 162 mg undir húð í hverri viku, 162 mg undir húð í annarri hverri viku eða 4 eða 8 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti í 24 vikur.

Lyfjahvarfabreytur tocilizúmabs breyttust ekki með tímanum. Fyrir 162 mg skammt af tocilizúmabi sem gefinn var vikulega var spáð meðalgildi ($\pm$ SD) $AUC_{1\text{vika}}$ í jafnvægi 7970 ± 3432 míkroég•klst/ml, $C_{\min}$ var $43,0 \pm 19,8$ míkroég/ml og $C_{\max}$ var $49,8 \pm 21,0$ míkroég/ml. Uppsöfnunarhlutfall fyrir AUC var 6,32, fyrir $C_{\min}$ 6,30 og fyrir $C_{\max}$ 5,27. Jafnvægi fyrir AUC, $C_{\min}$, og $C_{\max}$ náðist eftir 12 vikur.

Fyrir 162 mg skammt af tocilizúmabi sem gefinn var aðra hverja viku var spáð meðalgildi ($\pm$ SD) $AUC_{2\text{vikur}}$ í jafnvægi 3.430 ± 2.660 míkroég klst/ml, $C_{\min}$ var $5,7 \pm 6,8$ míkroég/ml og $C_{\max}$ var $13,2 \pm 8,8$ míkroég/ml. Uppsöfnunarhlutfall fyrir AUC var 2,67, fyrir $C_{\min}$ 6,02 og fyrir $C_{\max}$ 2,12. Jafnvægi fyrir AUC og $C_{\min}$ náðist eftir 12 vikur og fyrir $C_{\max}$ eftir 10 vikur.

Frásog

Eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með iktsýki var tími þar til hámarksþéttni tocilizúmabs náðist í sermi, $t_{\max}$, fyrir frásog 2,8 dagar. Aðgengi stungulyfsins þegar það var gefið undir húð var 79%.

Brotthvarf

Við gjöf lyfsins undir húð er virkur $t_{1/2}$ allt að 13 dagar fyrir 162 mg skammta sem gefnir eru vikulega og 5 dagar fyrir 162 mg skammta sem gefnir eru aðra hverja viku hjá sjúklingum með iktsýki við jafnvægi.

sJIA

Notkun undir húð

Lyfjahvörf tocilizúmabs hjá sjúklingum með sJIA voru skilgreind með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 140 sjúklingum sem fengu meðferð með 8 mg/kg í bláæð á 2 vikna fresti (sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg), 12 mg/kg í bláæð á 2 vikna fresti (sjúklingar sem vógu minna en 30 kg), 162 mg undir húð vikulega (sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg) eða 162 mg undir húð á 10 daga eða 2 vikna fresti (sjúklingar sem vógu minna en 30 kg).

Takmörkuð gögn liggja fyrir um útsetningu eftir gjöf tocilizúmabs undir húð hjá sjúklingum með sJIA, yngri en 2 ára og sem vega minna en 10 kg.

Sjúklingar með sJIA verða að hafa náð 10 kg líkamsþyngd að lágmarki áður en þeir mega fá tocilizúmab undir húð (sjá kafla 4.2).

Tafla 8: Spáð meðalgildi $\pm$ SD fyrir lyfjahvarfabreytur við jafnvægi eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með sJIA

Lyfjahvarfabreytur fyrir tocilizúmab	162 mg vikulega ≥ 30 kg	162 mg á 2 vikna fresti < 30 kg
C_{max} (míkróg/ml)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
C_{min} (míkróg/ml)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
C_{avg} (míkróg/ml)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Uppsöfnun C_{max}	3,66	1,88
Uppsöfnun C_{min}	4,39	3,21
Uppsöfnun C_{mean} eða AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 vika eða 2 vikur fyrir skömmtunaráætlanir undir húð

Eftir gjöf undir húð náðist u.þ.b. 90% jafnvægi í viku 12, við gjöf 162 mg bæði vikulega og á 2 vikna fresti.

Frásög

Eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með sJIA var helmingunartími frásogs u.þ.b. 2 dagar og aðgengi þegar lyfið var gefið undir húð hjá sjúklingum með sJIA var 95%.

Dreifing

Hjá börnum með sJIA var miðlægt dreifingarrúmmál 1,87 l, útlægt dreifingarrúmmál 2,14 l og heildardreifingarrúmmál við jafnvægi því 4,01 l.

Brotthvarf

Heildarúthreinsun tocilizúmabs var þéttniháð og er samanlögð línuleg úthreinsun og ólínuleg úthreinsun. Línuleg úthreinsun var metin sem breyta í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og var 5,7 ml/klst hjá sjúklingum með sJIA. Eftir gjöf lyfsins undir húð var virkur $t_{1/2}$ fyrir tocilizúmab hjá sjúklingum með sJIA allt að 14 dagar, fyrir gjöf 162 mg bæði vikulega og á 2 vikna fresti, metið á tímabili milli skammta við jafnvægi.

pJIA

Notkun undir húð

Lyfjahvörf tocilizúmabs hjá sjúklingum með pJIA voru skilgreind með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 237 sjúklingum sem fengu meðferð með 8 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti (sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg), 10 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti (sjúklingar sem vógu minna en 30 kg), 162 mg undir húð á 2 vikna fresti (sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg) eða 162 mg undir húð á 3 vikna fresti (sjúklingar sem vógu minna en 30 kg).

Tafla 9: Spáð meðalgildi $\pm$ SD fyrir lyfjahvarfabreytur við jafnvægi eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með pJIA

Lyfjahvarfabreytur fyrir Tocilizúmab	162 mg á 2 vikna fresti ≥ 30 kg	162 mg á 3 vikna fresti < 30 kg
$C_{\max}$ (míkróg/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
$C_{\min}$ (míkróg/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
C_{avg} (míkróg/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Uppsöfnun $C_{\max}$	1,72	1,32
Uppsöfnun $C_{\min}$	3,58	2,08
Uppsöfnun C_{avg} eða AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 vikur eða 3 vikur fyrir skömmtnaráætlanir undir húð

Eftir gjöf lyfsins í bláæð náðist u.þ.b. 90% af jafnvægi í viku 12 hjá sjúklingum sem fengu 10 mg/kg (líkamsþyngd < 30 kg) og í viku 16 hjá sjúklingum sem fengu 8 mg/kg (líkamsþyngd ≥ 30 kg). Eftir gjöf lyfsins undir húð náðist u.þ.b. 90% af jafnvægi í viku 12 bæði hjá sjúklingum sem fengu 162 mg undir húð á 2 vikna fresti og 3 vikna fresti.

Frásög

Eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með pJIA var helmingunartími frásogs u.þ.b. 2 dagar og aðgengi þegar lyfið var gefið undir húð hjá sjúklingum með pJIA var 96%.

Dreifing

Hjá börnum með pJIA var miðlægt dreifingarrúmmál 1,97 l, útlægt dreifingarrúmmál 2,03 l og heildardreifingarrúmmál við jafnvægi því 4,0 l.

Brotthvarf

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með pJIA sýndi áhrif á línulega úthreinsun sem tengdust líkamsstærð, svo taka þarf með í reikninginn að skömmtnun er samkvæmt líkamsþyngd (sjá töflu 9).

Eftir gjöf lyfsins undir húð var virkur $t_{1/2}$ fyrir tocilizúmab hjá sjúklingum með pJIA allt að 10 dagar, fyrir sjúklinga < 30 kg (162 mg undir húð á þriggja vikna fresti) og allt að 7 dagar fyrir sjúklinga ≥ 30 kg (162 mg undir húð á 2 vikna fresti), metið á tímabili milli skammta við jafnvægi. Eftir gjöf lyfsins í bláæð var úthreinsun tocilizúmabs úr blóðrásinni tvífasa. Heildarúthreinsun tocilizúmabs var þéttniháð og er samanlögð línuleg úthreinsun og ólínuleg úthreinsun. Línuleg úthreinsun var metin sem breyta í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og var 6,25 ml/klst. Þéttniháð ólínuleg úthreinsun skiptir meginmáli við litla þéttni tocilizúmabs. Þegar ólínuleg úthreinsunarleið hefur verið mettuð, við meiri þéttni tocilizúmabs, ræðst úthreinsun einkum af línulegri úthreinsun.

Risafrumuslagæðabólga

Notkun undir húð

Lyfjahvörf tocilizúmabs hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu voru metin með þýðislíkani fyrir lyfjahvörf sem byggt var á greiningu á gögnum frá 149 sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu sem fengu meðferð með 162 mg undir húð vikulega eða 162 mg undir húð aðra hverja viku. Líkanið hafði sömu byggingu og þýðislíkan fyrir lyfjahvörf sem áður var útbúið og byggt á gögnum frá sjúklingum með iktsýki (sjá töflu 10).

Tafla 10: Spáð meðalgildi $\pm$ SD fyrir lyfjahvarfabreytur við jafnvægi eftir gjöf undir húð hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu

Lyfjahvarfabreytur tocilizúmabs	Undir húð	
	162 mg aðra hverja viku	162 mg vikulega
$C_{\max}$ (míkróg/ml)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
$C_{\min}$ (míkróg/ml)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
C_{mean} (míkróg/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Uppsöfnun $C_{\max}$	2,18	8,88
Uppsöfnun $C_{\min}$	5,61	9,59
Uppsöfnun C_{mean} eða AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 vikur eða 1 vika fyrir skömmtunaráætlanir undir húð

Þéttnikúrfa tocilizúmabs við jafnvægi eftir vikulega skammta var nánast flöt, með mjög litlum sveiflum milli lággilda og hággilda, en umtalsverðar sveiflur voru á þéttni tocilizúmabs eftir skömmtun aðra hverja viku. U.þ.b. 90% jafnvægi (AUC_{τ}) náðist í viku 14 hjá þeim sem fengu skammta aðra hverja viku en í viku 17 hjá þeim sem fengu vikulega skammta.

Samkvæmt gildandi greiningu á lyfjahvörfum var lægsta þéttni (trough concentration) tocilizúmabs við jafnvægi 50% hærri hjá þessum sjúklingahóp en að meðaltali í stóru gagnasafni um sjúklinga með iktsýki. Ástæður fyrir þessum mun eru ekki þekktar. Mun á lyfjahvörfum fylgir enginn verulegur munur á lyfhrifum, svo klínísk þýðing þessa er ekki ljós.

Hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu sást meiri útsetning hjá sjúklingum með minni líkamsþyngd. Fyrir 162 mg skammt vikulega var C_{avg} við jafnvægi 51% hærri hjá sjúklingum sem vógu minna en 60 kg en hjá sjúklingum sem vógu á milli 60 og 100 kg. Fyrir 162 mg skammt aðra hverja viku var C_{avg} við jafnvægi 129% hærri hjá sjúklingum sem vógu minna en 60 kg en hjá sjúklingum sem vógu á milli 60 og 100 kg. Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga sem vega meira en 100 kg (n=7).

Frásog

Eftir skömmtun undir húð hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu var $t_{1/2}$ fyrir frásog u.þ.b. 4 dagar. Aðgengi stungulyfs til gjafar undir húð var 0,8. Miðgildi $T_{\max}$ var 3 dagar eftir tocilizúmab skammt sem gefinn var vikulega en 4,5 dagar eftir skammt sem gefinn var aðra hverja viku.

Dreifing

Dreifingarrúmmál miðhólfs hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu var 4,09 l og dreifingarrúmmál úthólfs var 3,37 l, sem gaf dreifingarrúmmál sem nam 7,46 l við jafnvægi.

Brotthvarf

Heildarúthreinsun tocilizúmabs var þéttniháð og er samanlögð línuleg úthreinsun og ólínuleg úthreinsun. Línuleg úthreinsun var metin sem breyta í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og var 6,7 ml/klst hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu.

Hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu var raungildi $t_{1/2}$ fyrir tocilizúmab við jafnvægi á bilinu 18,3 til 18,9 dagar fyrir 162 mg skammta vikulega en á bilinu 4,2 til 7,9 dagar fyrir 162 mg skammta aðra hverja viku. Við mikla þéttni í sermi, þegar línuleg úthreinsun er ráðandi í heildarúthreinsun tocilizúmabs, var raungildi $t_{1/2}$ metið u.þ.b. 32 dagar út frá þýðisgreiningu á lyfjahvarfabreytum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir á áhrifum skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf tocilizúmabs hafa verið gerðar. Flestir sjúklinganna sem teknir voru með í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í rannsóknum á notkun lyfsins við iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu höfðu eðlilega nýrnastarfsemi eða vægt skerta nýrnastarfsemi. Vægt skert nýrnastarfsemi (áætluð úthreinsun kreatínins miðað við Cockcroft-Gault jöfnuna) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf tocilizúmabs.

U.þ.b. þriðjungur sjúklinga í rannsókninni á risafrumuslagæðabólgu var með miðlungs alvarlega skerta nýrnastarfsemi við upphaf rannsóknarinnar (áætluð úthreinsun kreatínins 30-59 ml/mín). Engin áhrif sást á útsetningu fyrir tocilizúmabi hjá þessum sjúklingum.

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum fyrir sjúklinga með vægt eða miðlungs alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Engar formlegar rannsóknir á áhrifum skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf tocilizúmabs hafa verið gerðar.

Aldur, kyn og þjóðerni

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu leiddi í ljós að aldur, kyn eða þjóðernislegur uppruni höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf tocilizúmabs.

Niðurstöður þýðisgreininga á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA staðfestu að líkamsstærð er eina skýribreytan (covariate) sem hefur umtalsverð áhrif á lyfjahvörf tocilizúmabs, þ.m.t. brotthvarf og frásog þannig að íhuga á skömmtun byggða á líkamsþyngd (sjá töflur 8 og 9).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni og eiturverkunum á æxlun og þroskun.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum voru ekki gerðar þar sem IgG1 einstofna mótefni eru ekki talin hafa eðlislæg krabbameinsvaldandi áhrif.

Fyrirliggjandi, forklínískar upplýsingar sýndu fram á áhrif IL-6 á framgang illkynja meina og vörn gegn frumudauða (apoptosis) í ýmsum krabbameinsgerðum. Þessar upplýsingar benda ekki til teljandi hættu á að krabbamein komi fram eða versni við meðferð með tocilizúmabi. Auk þess varð ekki vart við iktsýkisskemmdir í 6 mánaða rannsókn á langtímaeituráhrifum hjá cynomolgus öpum eða IL-6 skertum músum.

Fyrirliggjandi, forklínískar upplýsingar benda ekki til áhrifa á frjósemi við meðferð með tocilizúmabi. Áhrif á innkirtla og æxlunarfæri sást ekki í rannsókn á langtímaeituráhrifum hjá cynomolgus öpum og engin áhrif á æxlunarhæfni komu fram hjá IL-6 skertum músum. Tocilizúmab gefið cynomolgus öpum snemma á meðgöngu hafði engin bein eða óbein skaðleg áhrif á meðgöngu eða þroska fósturvísa/fóstra. Smávægileg aukning varð þó á fósturlátum/fósturvísa- og fósturdauða þegar almenn áhrif voru mikil (>100 x útsetning fyrir menn) hjá hópnum sem fékk háskammtinn 50 mg/kg/dag samanborið við lyfleysu og aðra lágskammtahópa. Þótt IL-6 virðist ekki vera varhugaverður frumuboði (cytokine) fyrir vöxt fósturs eða ónæmisstýringu á tengirás hjá móður og fósttri, er ekki hægt að útiloka tengsl þessarar niðurstöðu við tocilizúmab.

Meðferð með hliðstæðu músamótefni hafði ekki eitrunaráhrif hjá músarungum. Engin hömlun var á beinvexti, ónæmiskerfi eða kynþroska.

Forklínískar upplýsingar um öryggi tocilizúmabs hjá cynomolgus öpum benda ekki til þess að munur sé á því hvort lyfið er gefið í bláæð eða undir húð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-arginín
L-histidín
L-mjólkursýra
Natríumklóríð
Pólýsorbit 80 (E 433)
Saltsýra (E 507) og/eða natríumhýdroxíð (E 524) (til að stilla sýrustig)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltar sprautur í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Áfylltar sprautur má geyma við stofuhita (allt að 30°C) í eitt samfellt tímabil í allt að 14 daga. Áfylltu sprauturnar eiga að vera varðar gegn ljósi og fargað ef þær eru ekki notaðar innan 14 daga tímabilsins við stofuhita (allt að 30°C) eða innan upprunalegu fyrningardagsetningarinnar, hvort sem er fyrr.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,9 ml af lausn í áfylltri sprautu (gler af tegund I) með áfastri nál úr ryðfríu stáli með latexfrírri nálarhettu, stimpli (brómóbútýlgúmmi), breikkuðu fingerhaldi og nálarhlíf sem á eftir að virkjast.

Pakkningar með 1, 4 og 12 áfylltum sprautum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Tyenne er í einnota áfylltum sprautum sem búnar eru nálarhlíf til öryggis með breikkuðu fingerhaldi. Eftir að sprautan hefur verið tekin úr kæli á að láta hana ná stofuhita með því að bíða í a.m.k. 30 mínútur áður en Tyenne er dælt inn. Ekki á að hrista sprautuna.

Eftir að hettan hefur verið tekin af verður að hefja inndælingu tafarlaust til að koma í veg fyrir að lyfið þorni og nálin stíflist. Ef áfyllta sprautan er ekki notuð strax eftir að hettan er tekin af verður að farga henni í nálarhelt ílát og nota nýja áfyllta sprautu. Ef ekki er hægt að þrýsta stimplinum niður eftir að nálinni hefur verið stungið inn þarf að fleygja áfylltu sprautunni í nálarhelt ílát og nota nýja áfyllta sprautu.

Notið ekki ef lyfið er skýjað eða inniheldur agnir, ef litur þess er annar en litlaus eða fölgul eða ef einhver hluti áfylltu sprautunnar virðist skemmdur.

Ítarlegar leiðbeiningar um gjöf Tyenne með áfylltri sprautu er að finna í fylgiseðlinum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Tyenne 162 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 162 mg af tocilizúmabi í 0,9 ml.

Tocilizúmab er manngert (humanized) einstofna mótefni úr undirflokknum immúnóglóbúlín G1 (IgG1), gegn leysanlegum og himnubundnum interleukín-6 viðtökum úr mönnum, sem framleitt er með erfðatækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 162 mg/0,9 ml lyfjapenni inniheldur 0,18 mg (0,2 mg/ml) af pólýsorbati 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (stungulyf).

Tær og litlaus eða fölgul lausn með sýrustig (pH) á bilinu 5,7-6,3 og osmólalstyrk á bilinu 260-320 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tyenne ásamt metótrexati (MTX) er ætlað til:

- meðferðar á alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki hjá fullorðnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með metótrexati.
- meðferðar við miðlungs mikilli eða alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa annaðhvort svarað illa eða ekki þolað fyrri meðferð með einu eða fleiri sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (DMARD) eða TNF (tumour necrosis factor) hemlum.

Þessum sjúklingum má gefa Tyenne sem einlyfja meðferð ef óþol er fyrir metótrexati eða ef áframhaldandi meðferð með metótrexati á ekki við.

Sýnt hefur verið fram á að tocilizúmab dregur úr hraða versunar liðskemmda samkvæmt mælingum á röntgenmyndum og eykur líkamlega færni þegar það er gefið ásamt metótrexati.

Tyenne er ætlað til meðferðar við virkri fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum (systemic juvenile idiopathic arthritis; sJIA) hjá sjúklingum 12 ára og eldri, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við fyrri meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) og barksterum (sjá kafla 4.2). Hægt er að gefa Tyenne sem einlyfjameðferð (ef MTX þolist ekki eða meðferð með MTX er ekki viðeigandi) eða ásamt MTX.

Tyenne ásamt metótrexati (MTX) er ætlað til meðferðar við fjölleiða barnaliðagigt af óþekktum orsökum (juvenile idiopathic polyarthritis; pJIA) (jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþáttum og útbreidd

fjölliðagigt) hjá sjúklingum 12 ára og eldri, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við fyrri meðferð með metótrexati (sjá kafla 4.2). Gefa má Tyenne sem einlyfja meðferð ef óþol er fyrir metótrexati eða ef áframhaldandi meðferð með metótrexati á ekki við.

Tyenne er ætlað til meðferðar við risafrumuslagæðabólgu (giant cell arteritis, GCA) hjá fullorðnum sjúklingum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Tyenne til gjafar undir húð er gefið með einnota áfylltum lyfjapenna. Heilbrigðisstarfsfólk með reynslu í greiningu og meðferð iktsýki, sJIA, pJIA og/eða risafrumuslagæðabólgu á að hefja meðferðina.

Ekki á að nota áfyllta lyfjapenna til meðferðar hjá börnum <12 ára, þar sem hugsanleg hættu er á inndælingu í vöðva vegna þynna vefjalags undir húð.

Gefa á fyrstu inndælinguna undir eftirliti þjálfaðs heilbrigðisstarfsmanns. Sjúklingar geta sprautað sig sjálfir með Tyenne eða foreldri/forráðamaður getur sprautað þá, eingöngu ef lækni telur það viðeigandi og sjúklingurinn eða foreldrið/forráðamaðurinn samþykkir að vera undir eftirliti læknis eftir þörfum og hefur fengið þjálfun í réttri tækni við lyfjagjöfina.

Sjúklingar sem skipta úr meðferð með tocilizúmabi sem gefið er í bláæð í meðferð með tocilizúmabi sem gefið er undir húð eiga að fá fyrsta skammtinn sem gefinn er undir húð á þeim tíma sem áætlað var að þeir fengu næsta skammt í bláæð, undir eftirliti þjálfaðs heilbrigðisstarfsmanns.

Allir sjúklingar sem fá Tyenne eiga að fá í hendur varúðarkort.

Meta á hvort hentar sjúklingum eða foreldrum/forráðamönnum þeirra að gefa stungulyfið undir húð heima fyrir og leiðbeina þeim eða foreldrum/forráðamönnum þeirra um að láta heilbrigðisstarfsmann vita áður en næsti skammtur er gefinn ef þeir finna fyrir einkennum ofnæmisviðbragða. Sjúklingar sem fá einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða eiga að leita sér læknaðstoðar tafarlaust (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Iktsýki

Ráðlögð skömmtun er 162 mg, gefið undir húð einu sinni í viku.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um skiptingu úr gjöf tocilizúmabs í bláæð í gjöf tocilizúmabs í föstum skömmtum undir húð. Halda á einnar viku millibili milli skammta.

Ef sjúklingar skipta úr gjöf lyfsins í bláæð í gjöf þess undir húð eiga þeir að fá fyrsta skammtinn sem gefinn er undir húð í stað skammts sem annars hefði verið gefinn í bláæð undir eftirliti þjálfaðs heilbrigðisstarfsmanns.

Risafrumuslagæðabólga

Ráðlagðir skammtar eru 162 mg undir húð einu sinni í viku ásamt sykursterum í síminnkandi skömmtum. Hægt er að nota Tyenne eitt sér eftir að notkun sykurstera er hætt.

Ekki á að nota Tyenne sem einlyfjameðferð við bráðu bakslagi (sjá 4.4).

Þar sem risafrumuslagæðabólga er langvarandi sjúkdómur skal ákvörðun um áframhaldandi meðferð að 52 vikum liðnum byggja á virkni sjúkdóms, ákvörðunum læknis og vali sjúklingsins.

- Óeðlileg gildi lifrarensíma

Rannsóknastofugildi	Aðgerð
> 1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda	Breytið skammti af því sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (iktsýki) eða ónæmisbælandi lyfi (GCA) sem gefið er samtímis, ef það á við. Ef hækkanir eru viðvarandi á þessu skammtabili á að minnka tíðni Tyenne skammta í aðra hverja viku eða gera hlé á meðferð með Tyenne þar til gildi alanín aminótransferasa (ALAT) og aspartat aminótransferasa (ASAT) eru komin í eðlilegt horf. Hefja á lyfjagjöf aftur með vikulegum skömmtum eða aðra hverja viku, eftir því sem er klínískt viðeigandi.
> 3 til 5 x efri mörk eðlilegra gilda	Gera á hlé á gjöf Tyenne þar til gildin eru < 3 x efri mörk eðlilegra gilda og fylgið síðan ráðleggingunum hér fyrir ofan fyrir > 1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda. Ef hækkanir eru viðvarandi > 3 x efri mörk eðlilegra gilda (staðfest með endurteknum prófum, sjá kafla 4.4) á að stöðva meðferð með Tyenne.
> 5 x efri mörk eðlilegra gilda	Stöðvið Tyenne meðferð.

- Lítill heildarfjöldi daufkyrninga (ANC)

Ekki er mælt með að hefja meðferð hjá sjúklingum með heildarfjölda daufkyrninga (ANC) undir $2 \times 10^9/l$ ef þeir hafa ekki áður fengið meðferð með toclizúmabi.

Rannsóknastofugildi (frumur $\times 10^9/l$)	Aðgerð
Heildardaufkyrninga-fjöldi > 1	Haldið skammti óbreyttum.
Heildardaufkyrninga-fjöldi 0,5 til 1	Gera á hlé á gjöf Tyenne. Þegar heildarfjöldi daufkyrninga eykst í $> 1 \times 10^9/l$ á að hefja gjöf Tyenne aftur með skömmtum aðra hverja viku og auka hana síðan í vikulega skammta, eftir því sem er klínískt viðeigandi.
Heildardaufkyrninga-fjöldi < 0,5	Stöðvið Tyenne meðferð.

- Lítill fjöldi blóðflagna

Rannsóknastofugildi (frumur $\times 10^3/\mu l$)	Aðgerð
50 til 100	Gera á hlé á gjöf Tyenne. Þegar fjöldi blóðflagna er $> 100 \times 10^3/\mu l$ á að hefja gjöf Tyenne aftur með skömmtum aðra hverja viku og auka hana síðan í vikulega skammta, eftir því sem er klínískt viðeigandi.
< 50	Stöðvið Tyenne.

Ef sjúklingur gleymir að sprauta sig með vikulegum skammti af Tyenne undir húð og innan við 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá hann á að gefa sjúklingnum fyrirsmæli um að sprauta sig með skammtinum sem gleymdist á næsta degi sem áætlað var að gefa skammt. Ef sjúklingur gleymir að sprauta sig með skammti af Tyenne sem gefinn er aðra hverja viku undir húð og innan við 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá hann á að gefa sjúklingnum fyrirsmæli um að sprauta sig strax með skammtinum sem gleymdist og síðan með næsta skammti á næsta degi sem áætlað var að gefa skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum >65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungs alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Notkun tocilizúmabs hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Fylgjast skal vel með nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrastarfsemi

Notkun tocilizúmabs hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Því er ekki hægt að ráðleggja skammta.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tocilizúmabs stungulyfs til gjafar undir húð hjá börnum frá fæðingu til allt að 1 árs aldri. Engin gögn liggja fyrir.

Ekki ætti að breyta skammti nema til samræmis við breytingu á líkamsþyngd sjúklings með tíma. Hægt er að gefa tocilizúmab eitt sér eða ásamt metótrexati.

Sjúklingar með sJIA

Ráðlögð skömmtun handa sjúklingum eldri en 12 ára er 162 mg undir húð vikulega hjá sjúklingum sem vega 30 kg eða meira og 162 mg undir húð á 2 vikna fresti hjá sjúklingum sem vega minna en 30 kg.

Ekki á að nota áfyllta lyfjapenna til meðferðar hjá börnum <12 ára.

Sjúklingar verða að hafa náð 10 kg líkamsþyngd að lágmarki áður en þeir mega fá Tyenne undir húð.

Sjúklingar með pJIA

Ráðlögð skömmtun handa sjúklingum eldri en 12 ára er 162 mg undir húð á 2 vikna fresti hjá sjúklingum sem vega 30 kg eða meira og 162 mg undir húð á 3 vikna fresti hjá sjúklingum sem vega minna en 30 kg.

Ekki á að nota áfyllta lyfjapenna til meðferðar hjá börnum <12 ára.

Skammtaaðlaganir vegna rannsóknastofufrávika (sJIA og pJIA)

Ef við á ætti að breyta eða stöðva skömmtun MTX og/eða annarra lyfja sem eru gefin samtímis og gera hlé á skömmtun tocilizúmabs þar til klínísk staða hefur verið metin. Þar sem margir sjúkdómar geta haft áhrif á gildi rannsóknarniðurstaðna hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA ætti að byggja ákvörðun um að hætta gjöf Tyenne vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna á lækisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Óeðlileg gildi lifrarensíma

Rannsóknastofugildi	Aðgerð
>1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda	Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við. Ef hækkar eru viðvarandi á þessu bili á að gera hlé á meðferð með Tyenne þar til ALAT/ASAT eru komin í eðlilegt horf.
>3 til 5 x efri mörk eðlilegra gilda	Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við. Gera á hlé á gjöf Tyenne þar til gildin eru <3 x efri mörk eðlilegra gilda og fylgið ráðleggingum hér að framan fyrir >1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda.
>5 x efri mörk eðlilegra gilda	Stöðvið meðferð með Tyenne. Ákvörðun um að hætta gjöf Tyenne hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Lækkaður heildardaufkyrningafjöldi (ANC)

Rannsóknastofugildi (frumur x 10 ⁹ /l)	Aðgerð
Heildardaufkyrningafjöldi >1	Halðið skammti óbreyttum.
Heildardaufkyrningafjöldi 0,5 til 1	Gerið hlé á gjöf Tyenne. Hefja á meðferð með Tyenne á ný þegar heildardaufkyrningafjöldi hefur aukist í >1 x 10 ⁹ /l.
Heildardaufkyrningafjöldi <0,5	Stöðvið meðferð með Tyenne. Ákvörðun um að hætta gjöf Tyenne hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Lækkaður blóðflagnafjöldi

Rannsóknastofugildi (frumur x 10 ³ /μl)	Aðgerð
50 til 100	Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við. Gerið hlé á gjöf Tyenne. Hefja á meðferð með Tyenne á ný þegar blóðflagnafjöldi hefur aukist í >100 x 10 ³ /μl.
<50	Stöðvið meðferð með Tyenne. Ákvörðun um að hætta gjöf Tyenne hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

Minnkuð tíðni skömmtunar tocilizúmabs vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tocilizúmabs sem gefið er undir húð hjá börnum með aðra kvilla en sJIA eða pJIA.

Tiltæk gögn um gjöf lyfsins í bláæð benda til þess að klínískur bati sé sjáanlegur innan 12 vikna frá upphafi meðferðar með tocilizúmabi. Ef sjúklingur sýnir engan bata á þessum tíma skal íhuga vandlega hvort meðferð skuli haldið áfram.

Ef skammtur gleymist

Ef sjúklingur með sJIA gleymir að sprauta sig með skammti af Tyenne sem gefa á vikulega undir húð og minna en 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá skammt, á að gefa honum fyrirmæli um að sprauta sig með skammtinum sem gleymdist á næsta áætluðum tíma. Ef sjúklingur gleymir að sprauta sig með skammti af Tyenne sem gefa á á 2 vikna fresti undir húð og minna en 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá, á að gefa honum fyrirmæli um að sprauta sig tafarlaust með skammtinum sem gleymdist og síðan með næsta skammti á venjulegum áætluðum tíma.

Ef sjúklingur með pJIA gleymir að sprauta sig með Tyenne undir húð og minna en 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá skammt, á hann að sprauta sig með skammtinum sem gleymdist um leið og hann man eftir því og síðan með næsta skammti á venjulegum áætluðum tíma. Ef sjúklingur gleymir að sprauta sig með Tyenne undir húð og meira en 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem hann átti að fá skammt, eða ef hann er ekki viss um hvenær hann á að sprauta sig með Tyenne, á hann að hafa samband við lækni eða lyfjafræðing.

Aðferð við lyfjagjöf

Tyenne er til notkunar undir húð.

Ef læknirinn telur að það sé óhætt geta sjúklingar sprautað sig sjálfir með Tyenne, eftir fullnægjandi þjálfun í þeim aðferðum sem notaðar eru. Dæla á öllu innihaldi (0,9 ml) áfyllta lyfjapennans undir húð. Gefa á lyfið til skiptis á þeim stöðum sem ráðlagðir eru til lyfjagjafar (kviður að undanskildu 5 cm svæði í kringum naflann, læri og upphandleggur) og aldrei á að gefa lyfið í fæðingarbletti eða ör eða á svæðum þar sem húðin er aum, marín, rauð, hörð eða rofin.

Ekki á að hrista áfyllta lyfjapennann.

Ítarlegar leiðbeiningar um gjöf Tyenne með áfylltum lyfjapenna er að finna í fylgiseðlinum, sjá kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar, alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tocilizúmab til notkunar undir húð er ekki ætlað til gjafar í bláæð.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sýkingar

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar sýkingar, sem stundum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum sem fá ónæmisbælandi lyf, þ.á m. tocilizúmab (sjá kafla 4.8, Aukaverkanir). Ekki má hefja meðferð með tocilizúmabi hjá sjúklingum með virkar sýkingar (sjá kafla 4.3). Rjúfa á gjöf tocilizúmabs ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu þar til búið er að ná tökum á sýkingunni (sjá kafla 4.8). Heilbrigðisstarfsfólk á að gæta varúðar þegar notkun tocilizúmabs er íhuguð hjá sjúklingum með sögu

um endurteknar eða langvinnar sýkingar eða annað undirliggjandi ástand (t.d. ristilsarþbólgu, sykursýki og millivefslungnasjúkdóm) sem getur gert sjúklinga móttækilega fyrir sýkingum.

Mælt er með að hafa augun opin fyrir alvarlegri sýkingu hjá sjúklingum sem fá ónæmisbælandi lyf svo sem tocilizúmab, þar sem dregið getur úr teiknum og einkennum bráðrar bólgu vegna bælingar bráðaviðbragða. Hafa á í huga áhrif tocilizúmabs á C-virkt prótein (CRP), daufkyrninga og teikn og einkenni sýkingar þegar verið er að ganga úr skugga um hvort sjúklingur sé með sýkingu. Beina á því til sjúklinga og foreldra/forráðamanna sjúklinga með sJIA eða pJIA að hafa tafarlaust samband við viðkomandi heilbrigðisstarfsfólk þegar vart verður við einhver einkenni um sýkingu til þess að tryggja skjótt mat og viðeigandi meðferð.

Berklar

Eins og ráðlagt er við aðrar líftækni meðferðir á að skima fyrir dulinni berklasýkingu (TB) hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með tocilizúmabi er hafin. Sjúklingar með dulda berkla eiga að fá hefðbundna meðferð með berklalyfjum áður en notkun tocilizúmabs er hafin. Læknar sem ávísar lyfinu eru minntir á hættu á að berkla húðpróf og interferón – gamma TB blóðpróf geta mælst falskt neikvæð, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisskertir.

Ráðleggja skal sjúklingum og foreldrum/forráðamönnum sjúklinga með sJIA eða pJIA að leita læknaðstoðar ef einkenni (þ.e. viðvarandi hósti, rýrnun/þyngdartap, vægur hiti) um berklasýkingu koma fram á meðan á tocilizúmab meðferð stendur eða eftir að meðferð er lokið.

Endurvirkjun veirusýkinga

Tilkynnt hefur verið um endurvirkjun veirusýkinga (t.d. lifrabólgu B veiru) hjá sjúklingum sem fá líftækni meðferð við iktsýki. Sjúklingar sem greindust jákvæðir í skimun fyrir lifrabólgu voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum á tocilizúmabi.

Fylgikvillar ristilsarþbólgu

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um að dausgarnarsarpur hafi rofnað í kjölfar sarþbólgu hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með tocilizúmabi (sjá kafla 4.8). Tocilizúmab á að nota með varúð hjá sjúklingum með fyrri sögu um sár í meltingarvegi eða sarþbólgu. Hjá sjúklingum með einkenni sem gætu bent til fylgikvilla sarþbólgu, svo sem kviðverki, blæðingu og/eða óskýrðar breytingar á hægðalosun með hita á að meta með hraði hvort um byrjun á sarþbólgu sé að ræða en hún getur tengst rofi í meltingarvegi.

Ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðafnæmi, í tengslum við tocilizúmab (sjá kafla 4.8). Slík viðbrögð geta verið alvarlegri og hugsanlega banvæn hjá sjúklingum sem hafa fengið ofnæmisviðbrögð við fyrri meðferð með tocilizúmabi, jafnvel þó þeir hafi fengið formeðferð með sterum og andhistamínum. Ef bráðafnæmi eða önnur alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fyrir á að stöðva gjöf tocilizúmabs tafarlaust, hefja viðeigandi meðferð og hætta við frekari meðferð með tocilizúmabi.

Virkur lifrarsjúkdómur og skert lifrarstarfsemi

Meðferð með tocilizúmabi, einkum þegar hún er gefin ásamt metótrexati, getur tengst hækkunum á lifrartransamínösum. Því á að gæta varúðar þegar íhuguð er meðferð hjá sjúklingum með virkan lifrarsjúkdóm eða skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Eituráhrif á lifur

Algengt er að tilkynnt sé um skammvinnar eða endurteknar vægar og miðlungs miklar hækkanir á lifrartransamínösum við meðferð með tocilizúmabi (sjá kafla 4.8). Aukin tíðni þessara hækkana kom

fram þegar notuð voru lyf sem gátu haft eituráhrif á lifur (t.d. metótrexat) samtímis tocilizúmabi. Þegar klínískt mat gefur tilefni til ætti að íhuga að gera fleiri lifrarpróf, þ.á m. mæla gallrauða (bíilirúbín).

Alvarlegar lifrarskemmdir af völdum meðferðar, þ.m.t. bráð lifrabilun, lifrabólga og gula, hafa sést við notkun tocilizúmabs (sjá kafla 4.8). Alvarlegar lifrarskemmdir hafa komið fram á tímabilinu frá 2 vikum til meira en 5 árum eftir að notkun tocilizúmabs hófst. Tilkynnt hefur verið um tilvik lifrabilunar sem kröfðust lifrarígræðslu. Ráðleggja á sjúklingum að leita tafarlaust til læknis ef vart verður við teikn eða einkenni lifrarskemmda.

Gæta skal varúðar þegar íhugað er að hefja meðferð með tocilizúmabi hjá sjúklingum með 1,5 falda hækkun yfir efri mörkum eðlilegra gilda ALAT eða ASAT. Hjá sjúklingum með > 5 föld efri mörk eðlilegra gilda ALAT eða ASAT við upphaf meðferðar er ekki mælt með meðferð.

Hjá sjúklingum með iktsýki, risafrumuslagæðabólgu, pJIA eða sJIA á að mæla ALAT/ASAT á 4 til 8 vikna fresti fyrstu 6 mánuði meðferðar og síðan á 12 vikna fresti. Sjá kafla 4.2 varðandi ráðlagðar breytingar á grundvelli gilda transamínasa, þ.m.t. að hætta meðferð með tocilizúmabi. Séu gildi ALAT eða ASAT > 3 -5 sinnum hærri en efri mörk eðlilegra gilda á að gera hlé á meðferð með tocilizúmabi.

Blóðfræðileg frávík

Fjöldi daufkyrninga og blóðflagna hefur minnkað eftir meðferð með tocilizúmabi 8 mg/kg ásamt metótrexati (sjá kafla 4.8). Aukin hætta getur verið á daufkyrningafæð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með TNF-hemli.

Ekki er mælt með að hefja meðferð hjá sjúklingum með heildarfjölda daufkyrninga (ANC) undir $2 \times 10^9/l$ ef þeir hafa ekki fengið tocilizúmab meðferð áður. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga að hefja meðferð með tocilizúmabi hjá sjúklingum með fækkun blóðflagna (þ.e. fjölda blóðflagna undir $100 \times 10^3/\mu l$). Hjá sjúklingum með heildarfjölda daufkyrninga $< 0,5 \times 10^9/l$ eða fjölda blóðflagna $< 50 \times 10^3/\mu l$ er áframhaldandi meðferð ekki ráðlögð.

Alvarlega daufkyrningafæð má tengja við aukna hættu á alvarlegum sýkingum, þótt ekki séu augljós tengsl á milli fækkunar daufkyrninga og tilfella alvarlegra sýkinga í klínískum rannsóknum á tocilizúmabi hingað til.

Hjá sjúklingum með iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu á að telja daufkyrninga og blóðflögur 4 til 8 vikum eftir að meðferð hefst og síðan í samræmi við hefðbundið klínískt verklag. Sjá kafla 4.2 varðandi ráðlagðar skammtabreytingar á grundvelli heildarfjölda daufkyrninga og blóðflagna.

Hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA á að telja daufkyrninga og blóðflögur við aðra lyfjagjöf og síðan samkvæmt góðum klínískum venjum (sjá kafla 4.2).

Blóðfitur

Hækkanir á blóðfitum að meðtöldu heildarkólesteróli, lágbéttni lipópróteini (LDL), háþéttni lipópróteini (HDL) og þríglýseríðum kom fram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab (sjá kafla 4.8). Hjá meirihluta sjúklinga varð engin hækkun á blóðfitum og hækkun á heildarkólesteróli svaraði meðferð með blóðfitulækkandi lyfjum.

Hjá sjúklingum með iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu á að mæla blóðfitur 4 til 8 vikum eftir að meðferð með tocilizúmabi hefst. Veita skal sjúklingum meðferð samkvæmt klínískum leiðbeiningum um meðferð við blóðfituhækkun á hverjum stað.

Taugafræðilegar raskanir

Læknar eiga að vera á varðbergi gagnvart einkennum sem gætu bent til nýrra tilvika um miðlægar afmýlingarraskanir (central demyelinating disorders). Hugsanleg afmýling í miðtaugakerfinu vegna tocilizúmabs er enn ekki þekkt.

Illkynja sjúkdómar

Aukin hættu er á illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum með iktsýki. Ónæmistemprandi lyf geta aukið hættu á illkynja sjúkdómum.

Bólusetningar

Hvorki á að gefa lifandi né lifandi veiklað bóluefni samtímis tocilizúmabi þar sem ekki hefur verið gengið úr skugga um klínískt öryggi. Í slembiraðaðri, opinni rannsókn á fullorðnum sjúklingum með iktsýki sem fengu tocilizúmab og metótrexat, kom fram áhrifarík svörun við bæði 23-gildri pneumakokka fjölsykru og stífkrampa bóluefni sem var sambærileg við svörun hjá sjúklingum sem fengu eingöngu metótrexat. Mælt er með því að allir sjúklingar, einkum aldraðir sjúklingar, ljúki öllum bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar áður en meðferð með tocilizúmabi er hafin. Tíminn sem líður frá bólusetningu með lifandi bóluefni þar til meðferð með tocilizúmabi er hafin ætti að vera samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar varðandi ónæmisbælandi lyf.

Hætta á hjarta- og æðasjúkdómum

Sjúklingar með iktsýki eru í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og á meðferð við áhættuþáttum (t.d. háþrýstingi, blóðfituhækkun) að vera hluti af hefðbundinni umönnun.

Lyfið gefið ásamt TNF-hemlum

Engin reynsla er af notkun tocilizúmabs ásamt TNF-hemlum eða öðrum líftækni meðferðarformum hjá sjúklingum með iktsýki. Ekki er mælt með notkun tocilizúmabs ásamt öðrum líftæknilyfjum.

Risafrumuslagæðabólga

Ekki á að nota tocilizúmab sem einlyfjameðferð við bráðu bakslagi þar sem ekki hefur verið sýnt fram á verkun í því samhengi. Gefa á sykurstera samkvæmt klínísku mati og meðferðarleiðbeiningum.

sJIA

Átfrumuvirkjunarheilkenni (macrophage activation syndrome; MAS) er alvarlegur lífshættulegur kvilli sem getur komið fram hjá sjúklingum með sJIA. Í klínískum rannsóknum hefur tocilizúmab ekki verið rannsakað hjá sjúklingum í virku MAS-kasti.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,9 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Pólýsorbit 80

Lyfið inniheldur 0,18 mg af pólýsorbiti 80 í hverjum 162 mg/0,9 ml lyfjapenna sem jafngildir 0,2 mg/ml. Pólýsorbitöt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Hafa skal þetta í huga hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Samhliða gjöf eins 10 mg/kg skammts af tocilizúmabi og 10-25 mg af metótrexati einu sinni í viku hafði engin klínísk marktæk áhrif á útsetningu fyrir metótrexati.

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum leiddu ekki í ljós nein áhrif metótrexats, bólgueyðandi gigtarlyfja eða barkstera á úthreinsun tocilizúmabs hjá sjúklingum með iktsýki. Hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu sáust engin áhrif af uppsöfnuðum skammti barkstera á útsetningu fyrir tocilizúmabi.

Frumuboðar (cytokines), svo sem IL-6 sem örva langvarandi bólgu, bæla tjáningu á CYP450 lifrarendímum. Því getur CYP450 tjáning snúist við þegar hafin er öflug frumuboðahamlandi meðferð, svo sem með tocilizúmabi.

Í *in vitro* rannsóknum á ræktuðum lifrarfrumum úr mönnum var sýnt fram á að IL-6 olli lækkun á CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 ensímtjáningu. Tocilizúmab kemur tjáningu þessara ensíma í eðlilegt horf.

Í rannsókn hjá sjúklingum með iktsýki, minnkuðu gildi simvastatíns (CYP3A4) um 57% einni viku eftir stakan skammt af tocilizúmabi, í gildi sem voru svipuð eða örlítið hærri en þau sem koma fram hjá heilbrigðum einstaklingum.

Þegar meðferð með tocilizúmabi er hafin eða stöðvuð, á að fylgjast með sjúklingum sem taka lyf þar sem skammtar eru aðlagðir að hverjum og einum og umbrotna fyrir tilstilli CYP450 3A4, 1A2 eða 2C9 (t.d. metýlprednisólón, dexametasón, (með hættu á fráhrarfseinkennum vegna sykurstera til inntöku), atorvastatín, kalsíumgangalokar, teófyllín, warfarín, phenprocoumon, fenýtóín, cíklósporín eða benzódíazepín) vegna þess að þörf getur verið á skammtaaukningu til að viðhalda lækningalegum áhrifum. Þar sem helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) er tiltölulega langur geta áhrif tocilizúmabs á starfsemi CYP450 ensíms staðið í nokkrar vikur eftir að meðferð hefur verið stöðvuð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun tocilizúmabs á meðgöngu. Dýrarannsókn hefur sýnt aukna hættu á fósturláti/fósturvísu-/fósturdauða við stóran skammt (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Tocilizúmab á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort tocilizúmab skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður tocilizúmabs í mjólk hefur ekki verið rannsakaður hjá dýrum. Taka þarf ákvörðun um hvort halda eigi brjóstgjöf áfram eða stöðva hana eða halda eigi áfram meðferð með tocilizúmabi eða stöðva hana að teknu tilliti til ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð með tocilizúmabi fyrir móður.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar gefa ekki til kynna að meðferð með tocilizúmabi hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tocilizúmab hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8, sundl).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Upplýsingar um öryggi við notkun eru byggðar á 4.510 sjúklingum sem voru útsettir fyrir tocilizúmabi í klínískum rannsóknum; meirihluti þeirra tók þátt í rannsóknum á iktsýki (n=4.009), en aðrir í rannsóknum á risafrumuslagæðabólgu (n=149), pJIA (n=240) og sJIA (n=112). Upplýsingar um öryggi við notkun tocilizúmabs við notkun við báðum þessum ábendingum er svipað.

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt var um voru sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, nefkoksbólga, höfuðverkur, háþrýstingur og hækkað gildi ALAT.

Alvarlegustu aukaverkanirnar voru alvarlegar sýkingar, fylgikvillar ristilsarþbólgu og ofnæmisviðbrögð.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og/eða sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu tocilizúmabs, greint hefur verið frá í birtum vísindagreinum eða komið hafa fram í rannsóknum án íhlutunar eru taldar upp í töflu 1 og raðað eftir MedDRA líffæraflokkum. Tíðni aukaverkana er flokkuð á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($> 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eða koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Yfirlit yfir aukaverkanir sem komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab

MedDRA líffæraflokkar	Tíðniflokkar og aukaverkanir			
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar í efri hluta öndunarvegjar	Húðbeðsbólga, lungnabólga, áblástur í munni, ristill	Ristilsarþbólga	
Blóð og eitlar		Hvítkornafæð, daufkyrninga-fæð, blóðfibrínógen-lækkun		
Ónæmiskerfi				Bráðafnæmi (banvænt) ^{1,2,3}
Innkirtlar			Vanstarfsemi skjaldkirtils	
Efnaskipti og næring	Kólesteról-hækkun*		Þriglýseríðahækkun	
Taugakerfi		Höfuðverkur, sundl		
Augu		Tárubólga		
Æðar		Háþrýstingur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti, mæði		
Meltingarfæri		Kviðverkur, munnsár, magabólga	Munnbólga, magasár	
Lifur og gall				Lifrarskemmdir af völdum meðferðar, lifrabólga, gula Koma örsjaldan fyrir: Lifrabílan

MedDRA líffæraflokkar	Tíðniflokkar og aukaverkanir			
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Húð og undirhúð		Útbrot, kláði, ofsakláði		Stevens-Johnson heilkenni ³
Nýru og þvaghæfi			Nýrnasteinar	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað	Útlimabjúgur, ofnæmisviðbrögð		
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun á lifrartransamín-ösum, þyngdaraukning, hækkun á heildargallrauða *		

* Þar með taldar hækkunir sem koma í ljós við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu (sjá hér að neðan)

¹ Sjá kafla 4.3

² Sjá kafla 4.4

³ Þessi aukaverkun greindist við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins, en sást ekki í klínískum samanburðarrannsóknum. Tíðni hennar var áætluð sem efri mörk 95% öryggisbils sem reiknað var út frá heildarfjölda sjúklinga sem voru útsettir fyrir tocilizúmabi í klínískum rannsóknum.

Iktisýki (notkun undir húð)

Öryggi notkunar tocilizúmabs undir húð við iktisýki var meðal annars athugað í tvíblindu fjölsetra samanburðarrannsókninni SC-I. Í SC-I rannsókninni var borið saman öryggi og verkun vikulegrar gjafar 162 mg af tocilizúmabi undir húð og gjafar 8 mg/kg í bláæð, hjá 1.262 sjúklingum með iktisýki, og var rannsókninni ætlað að sýna fram á að gjöf lyfsins undir húð væri ekki lakari kostur. Allir sjúklingar fengu auk þess sjúkdómstemplandi gigtarlyf (ekki líftæknilyf). Öryggi og ónæmingargeta tocilizúmabs sem gefið var undir húð var sambærilegt og fyrir tocilizúmab sem gefið var í bláæð og ekki komu fram neinar nýjar eða óvæntar aukaverkanir (sjá töflu 1). Aukaverkanir á stungustað komu fram með meiri tíðni hjá hópnum sem fékk lyfið undir húð en við gjöf lyfleysu undir húð hjá hópnum sem fékk lyfið í bláæð.

Viðbrögð á stungustað

Á 6 mánaða samanburðartíma SC-I rannsóknarinnar var tíðni aukaverkana á stungustað 10,1% (64/631) hjá hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð og 2,4% (15/631) við vikulega gjöf lyfleysu undir húð hjá hópnum sem fékk lyfið í bláæð. Aukaverkanir á stungustað (þ.m.t. roði, kláði, verkur og margúll) voru vægar eða miðlungs alvarlegar. Meirihluti þeirra gekk til baka án meðferðar og engar þeirra leiddu til þess að hætta þyrfti meðferð.

Blóðfræðileg frávik

Daufkynningar

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í SC-I 6 mánaða samanburðarrannsókninni á tocilizúmab sást fækkun daufkynninga í undir $1 \times 10^9/l$ hjá 2,9% allra sjúklinga sem fengu vikulega skammta undir húð.

Engin skýr tengsl voru milli fækkunar daufkynninga undir $1 \times 10^9/l$ og alvarlegra sýkinga.

Blóðflögur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í SC-I 6 mánaða samanburðarrannsókninni á tocilizúmabi sást ekki fækkun blóðflagna í $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ hjá neinum þeirra sjúklinga sem fengu vikulegan skammt undir húð.

Hækkun gildi lifrartransamínasa

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í SC-I 6 mánaða samanburðarrannsókninni á tocilizúmabi sást hækkun á ALAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 6,5% allra sjúklinga sem fengu vikulegan skammt undir húð og hækkun á ASAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 1,4% sömu sjúklinga.

Blóðfitur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í SC-I 6 mánaða samanburðarrannsókninni á tocilizúmabi sást viðvarandi hækkun á heildarkólesteróli í $> 6,2$ mmól/l (240 mg/dl) hjá 19% sjúklinga sem fengu vikulegan skammt undir húð og viðvarandi hækkun á LDL í $\geq 4,1$ mmól/l (160 mg/dl) hjá 9% sömu sjúklinga.

sJIA (notkun undir húð)

Öryggi við gjöf tocilizúmabs undir húð var metið hjá 51 barni með sJIA (á aldrinum 1 til 17 ára). Almennt voru aukaverkanir hjá sjúklingum með sJIA svipaðar og hjá sjúklingum með iktsýki (sjá kaflann Aukaverkanir hér fyrir ofan).

Sýkingar

Tíðni sýkinga hjá sjúklingum með sJIA sem fengu meðferð með tocilizúmabi undir húð var sambærileg við tíðni hjá sjúklingum með sJIA sem fengu meðferð með tocilizúmabi í bláæð.

Viðbrögð á stungustað

Í rannsókninni á gjöf tocilizúmabi undir húð (WA28118) fundu alls 41,2% (21/51) af sjúklingum með sJIA fyrir viðbrögðum á stungustað. Algengustu viðbrögð á stungustað voru roði, kláði, verkur og þroti. Meirihluti viðbragða á stungustað sem tilkynnt var um voru 1. stigs og engin þeirra voru alvarleg eða kröfðust þess að sjúklingar hættu meðferð eða gert væri hlé á lyfjagjöf.

Frávik í rannsóknaniðurstöðum

Í 52 vikna opinni rannsókn á gjöf tocilizúmabi undir húð (WA28118) sást fækkun daufkyrninga í minna en 1×10^9 /l hjá 23,5% sjúklinga. Blóðflögum fækkaði í $\leq 100 \times 10^3$ / μ l hjá 2% sjúklinga sem fengu tocilizúmab undir húð. Hækkun á gildi ALAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 9,8% sjúklinga og hækkun á gildi ASAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 4,0% sjúklinga sem fengu tocilizúmab undir húð.

Blóðfitur

Í 52 vikna opinni rannsókn á gjöf tocilizúmabs undir húð (WA28118) hækkaði gildi LDL-kólesteróls í ≥ 130 mg/dl hjá 23,4% sjúklinga og gildi heildarkólesteróls hækkaði í ≥ 200 mg/dl hjá 35,4% sjúklinga eftir upphaf rannsóknarinnar, einhvern tímann meðan á rannsókninni stóð.

pJIA (notkun undir húð)

Öryggi við gjöf tocilizúmabs undir húð var einnig metið hjá 52 börnum með pJIA. Heildarútsetning sjúklinga fyrir tocilizúmabi í öllu pJIA-þýðinu sem var útsett fyrir lyfinu var 184,4 sjúklingaár hjá þeim sem fengu tocilizúmab í bláæð og 50,4 sjúklingaár hjá þeim sem fengu lyfið undir húð. Almennt var öryggissnið hjá sjúklingum með pJIA í samræmi við þekkt öryggissnið tocilizúmabs, fyrir utan viðbrögð á stungustað (sjá töflu 1). Hærra hlutfall sjúklinga með pJIA fann fyrir viðbrögðum á stungustað eftir gjöf tocilizúmabs undir húð en meðal fullorðinna sjúklinga með iktsýki.

Sýkingar

Í rannsókninni á gjöf tocilizúmabs undir húð var tíðni sýkinga hjá sjúklingum með pJIA sem fengu meðferð með tocilizúmabi undir húð sambærileg við tíðni hjá sjúklingum með pJIA sem fengu meðferð með tocilizúmabi í bláæð.

Viðbrögð á stungustað

Alls fundu 28,8% (15/52) af sjúklingum með pJIA fyrir viðbrögðum á stungustað við notkun tocilizúmabs undir húð. Slík viðbrögð komu fram hjá 44% sjúklinga sem vógu ≥ 30 kg en 14,8% sjúklinga sem vógu minna en 30 kg. Algengustu viðbrögð á stungustað voru roði, þroti, margúll, verkur og kláði. Öll viðbrögð á stungustað sem tilkynnt var um voru 1. stigs og ekki alvarleg og engin þeirra kröfðust þess að sjúklingar hættu meðferð eða gert væri hlé á lyfjagjöf.

Frávik í rannsóknaniðurstöðum

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu hjá öllu þýðinu sem útsett var fyrir tocilizúmabi sást fækkun daufkyrninga í minna en $1 \times 10^9/l$ hjá 15,4% sjúklinga sem fengu tocilizúmab undir húð. Hækkun á gildi ALAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 9,6% sjúklinga og hækkun á gildi ASAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 3,8% sjúklinga sem fengu tocilizúmab undir húð. Blóðflögum fækkaði ekki í $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ hjá neinum sjúklingi sem fékk tocilizúmab undir húð.

Blóðfitur

Í rannsókninni á gjöf tocilizúmabs undir húð hækkaði gildi LDL-kólesteróls í ≥ 130 mg/dl hjá 14,3% sjúklinga og gildi heildarkólesteróls hækkaði í ≥ 200 mg/dl hjá 12,8% sjúklinga eftir upphaf rannsóknarinnar, einhvern tímann meðan á rannsókninni stóð.

Risafrumuslagæðabólga (notkun undir húð)

Öryggi notkunar tocilizúmabs undir húð var athugað í einni III. stigs rannsókn (WA28119) hjá 251 sjúklingi með risafrumuslagæðabólgu. Heildarlengd rannsóknarinnar hjá öllu þýðinu sem var útsett fyrir tocilizúmabi var 138,5 sjúklingaár í 12 mánaða tvíblindum hluta rannsóknarinnar með samanburði við lyfleysu. Heildarupplýsingar um öryggi notkunar lyfsins sem sást hjá hópnum sem fengu tocilizúmab var svipað þekktum heildarupplýsingum um öryggi við notkun tocilizúmabs (sjá töflu 1).

Sýkingar

Tíðni sýkinga/alvarlegra sýkinga var svipuð hjá hópnum sem fékk tocilizúmab vikulega (200,2/9,7 tilvik á hverjum 100 sjúklingaárum), hópnum sem fékk lyfleysu ásamt 26 vikna meðferð með prednisóni í minnkandi skömmtum (156,0/4,2 tilvik á hverjum 100 sjúklingaárum) og hópnum sem fékk lyfleysu ásamt 52 vikna meðferð með minnkandi skömmtum (210,2/12,5 tilvik á hverjum 100 sjúklingaárum).

Viðbrögð á stungustað

Í hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð vikulega tilkynntu alls 6% sjúklinga (6/100) um aukaverkun á stungustað þar sem lyfinu var dælt undir húð. Engin viðbrögð á stungustað voru tilkynnt sem alvarleg aukaverkun eða kröfðust þess að meðferð yrði hætt.

Blóðfræðileg frávik

Daufkyrningar

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 mánaða samanburðarrannsókninni á tocilizúmabi sást fækkun daufkyrninga í $< 1 \times 10^9/l$ hjá 4% allra sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð vikulega. Þetta sást í hvorugum hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum.

Blóðflögur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 mánaða samanburðarrannsókninni á tocilizúmabi sást, tímabundin fækkun blóðflagna í $< 100 \times 10^3/\mu l$ í eitt skipti hjá einum sjúklingi í hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð vikulega (1%, 1/100), án tengdra blæðinga. Fækkun blóðflagna í $< 100 \times 10^3/\mu l$ sást í hvorugum hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum.

Hækkun gildi lifrartransamínasa

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 mánaða samanburðarrannsókninni á tocilizúmabi sást hækkun á ALAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 3% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð vikulega en 2% í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt 52 vikna meðferð með prednisóni í minnkandi skömmtum og engum í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt 26 vikna meðferð með prednisóni í minnkandi skömmtum. Hækkun á ASAT í ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 1% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð vikulega en engum sjúklingi í hópnum sem fengu lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum.

Blóðfitur

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 mánaða samanburðarrannsókninni á tocilizúmabi sást viðvarandi hækkun á heildarkólesteróli í $>6,2$ mmól/l (240 mg/dl) hjá 34% sjúklinga og viðvarandi hækkun á LDL í $\geq 4,1$ mmól/l (160 mg/dl) hjá 15% sjúklinga sem fengu tocilizúmab undir húð vikulega.

Iktsýki (notkun í bláæð)

Öryggi tocilizúmabs hefur verið rannsakað í 4 rannsóknum með samanburði við lyfleysu (rannsókn II, III, IV og V), 1 rannsókn með samanburði við MTX (rannsókn I) og framlengingum þeirra (sjá kafla 5.1).

Tvíblindur samanburðartími var 6 mánuðir í fjórum rannsóknum (rannsókn I, III, IV og V) og allt að 2 ár í einni rannsókn (rannsókn II). Í tvíblindu samanburðarrannsóknunum fengu 774 sjúklingar tocilizúmab 4 mg/kg ásamt MTX, 1.870 sjúklingar fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt MTX eða öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD) og 288 sjúklingar fengu tocilizúmab 8 mg/kg sem einlyfjameðferð.

Í þýðinu sem lagt var til grundvallar mati á langtímaútsetningu voru allir sjúklingar sem fengu a.m.k. einn skammt af tocilizúmabi, annaðhvort á tvíblindum samanburðartíma eða í opinni framlengingu rannsóknanna. Af 4.009 sjúklingum í þessu þýði fengu 3.577 meðferð í a.m.k. 6 mánuði, 3.296 í a.m.k. eitt ár, 2.806 í a.m.k. 2 ár og 1.222 í 3 ár.

Lýsing valinna aukaverkana

Sýkingar

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum var tíðni allra sýkinga sem tilkynnt var um við notkun tocilizúmabs 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi 127 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár samanborið við 112 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Í langtíma rannsóknarhópnum var heildartíðni sýkinga við notkun tocilizúmabs 108 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár við útsetningu.

Í 6 mánaða klínískum samanburðarrannsóknunum var tíðni alvarlegra sýkinga við notkun tocilizúmabs 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum 5,3 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á meðferð samanborið við 3,9 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt hefðbundnu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Í einlyfja rannsókninni var tíðni alvarlegra sýkinga 3,6 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á meðferð hjá hópnum sem fékk tocilizúmab og 1,5 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá metótrexat-hópnum.

Hjá langtíma rannsóknarhópnum var heildartíðni alvarlegra sýkinga (bakteríu-, veiru- og sveppasýkinga) 4,7 tilvik á hver 100 sjúklingaár. Alvarlegar sýkingar sem tilkynnt var um, sumar þeirra banvænar, voru virkir berklar, sem komið geta fram sem sjúkdómur ýmist í eða utan öndunarvega, ífarandi öndunarfærasýkingar, þ.á m. sýkingar af völdum candida, aspergillus, coccidioidomyces og pneumocystis jirovecii, lungnabólga, húðbeðsbólga, ristill, maga- og garnabólga, sarpbólga, sýklasótt og bakteríuliðbólga. Tilkynnt hefur verið um tilvik tækifærissýkinga.

Millivefslungnasjúkdómur

Skert lungnastarfsemi getur valdið aukinni hættu á sýkingum. Tilkynnt hefur verið um millivefslungnasjúkdóm eftir markaðssetningu (þar með talda lungnabólgu og bandvefsmýndun í lungum) sem í sumum tilfellum leiddi til dauða.

Rof í meltingarvegi

Meðan á 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum stóð var heildartíðni rofs í meltingarvegi 0,26 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á tocilizúmabs meðferð. Hjá langtíma rannsóknarhópnum var heildartíðni rofs í meltingarvegi 0,28 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár. Tilkynningar um rof í meltingarvegi við notkun tocilizúmabs voru aðallega skýrðar sem fylgikvillar sarpbólgu að meðtalinni bakteríuskinubólgu, rofi í neðri hluta meltingarvegs, fistli og graftarkýli.

Innrennslistengd viðbrögð

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum var tilkynnt um aukaverkanir í tengslum við innrennsli (valdar aukaverkanir sem áttu sér stað meðan á innrennsli stóð eða innan 24 klukkustunda frá því) hjá 6,9% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi og 5,1% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Aukaverkanir sem tilkynnt var um meðan á innrennsli stóð voru fyrst og fremst háþrýstingsköst; aukaverkanir sem tilkynnt var um innan 24 klukkustunda eftir að innrennsli lauk voru höfuðverkur og húðviðbrögð (útbrot, ofsakláði). Þessar aukaverkanir voru ekki takmarkandi fyrir meðferðina.

Tíðni bráðaofnæmisviðbragða (komu fram hjá samtals 8 af 4.009 sjúklingum, 0,2%) var nokkru hærra hjá hópnum sem fékk 4 mg/kg skammt en þeim sem fékk 8 mg/kg skammt. Tilkynnt var um klínískt marktæk ofnæmisviðbrögð í tengslum við tocilizúmab þar sem stöðva þurfti meðferð hjá 56 af 4.009 sjúklingum (1,4%) sem fengu tocilizúmab meðan á klínískum samanburðar- og opnum rannsóknum stóð. Þessi viðbrögð sáust yfirleitt á öðru til fimmta innrennsli með tocilizúmabi (sjá kafla 4.4). Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um bráðaofnæmisviðbrögð sem leiddu til dauða meðan á meðferð með tocilizúmabi í bláæð stóð (sjá kafla 4.4).

Blóðfræðileg frávík

Daufkyrningar

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum fækkaði daufkyrningum í undir $1 \times 10^9/l$ hjá 3,4% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við $< 0,1\%$ sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Hjá um helmingi sjúklinga þar sem heildarfjöldi daufkyrninga varð $< 1 \times 10^9/l$ gerðist það innan 8 vikna eftir að meðferð hófst. Tilkynnt var um fækkun undir $0,5 \times 10^9/l$ hjá 0,3% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Tilkynnt hefur verið um sýkingar samfara daufkyrningafæð.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsókna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni fækkunar daufkyrninga sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Blóðflögur

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum fækkaði blóðflögum í undir $100 \times 10^3/\mu l$ hjá 1,7% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við $< 1\%$ sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Þessi fækkun varð án tengsla við blæðingartilvik.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsókna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni fækkunar blóðflagna sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um að blóðfrumnafæð hafi komið fram eftir að lyfið var markaðssett.

Hækkuð gildi lifrartransamínasa

Meðan á 6 mánaða samanburðarrannsóknunum stóð komu fram skammvinnar hækkunir á ALAT/ASAT í > 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda hjá 2,1% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg samanborið við 4,9% sjúklinga sem fengu metótrexat og 6,5% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við 1,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum.

Þegar lyfjum sem geta haft eiturskrif á lifur (t.d. metótrexat) var bætt við einlyfja meðferð með tocilizúmabi, olli það aukinni tíðni slíkra hækkana. Hækkunir á ALAT/ASAT > 5 sinnum efri mörk eðlilegra gilda sást hjá 0,7% sjúklinga sem fengu einlyfja meðferð með tocilizúmabi og 1,4% þeirra sem fengu tocilizúmab ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi, en hjá meirihluta þeirra var meðferð með tocilizúmab endanlega hætt. Á tvíblindum samanburðartíma rannsókna var tíðni óbundins gallrauða (indirect bilirubin) yfir eðlilegum efri mörkum, mæld við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu, var 6,2% hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Alls kom fram hækkun á óbundnum gallrauða um > 1 til 2 x efri mörk eðlilegra gilda hjá 5,8% sjúklinga og hjá 0,4% sjúklinga kom fram hækkun um > 2 x efri mörk eðlilegra gilda.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsókna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni hækkana á ALAT/ASAT sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Blóðfitur

Meðan á 6 mánaða samanburðarrannsóknunum stóð var algengt að tilkynnt væri um hækkunir á blóðfitum, svo sem heildarkólesteróli, þríglýseríðum, LDL kólesteróli og/eða HDL kólesteróli. Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu kom í ljós að hjá um 24% sjúklinga sem fengu tocilizúmab í klínískum rannsóknum urðu viðvarandi hækkunir á heildarkólesteróli $\geq 6,2$ mmól/l og hjá 15% varð viðvarandi hækkun á LDL í $\geq 4,1$ mmól/l. Meðferð með blóðfitulækkandi lyfjum leiðrétti blóðfituhækkunina.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsókna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni hækkana á blóðfitum sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Illkynja sjúkdómar

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að meta hugsanlega tíðni illkynja sjúkdóma vegna tocilizúmabs. Mat á langtímaöryggi er í gangi.

Húðviðbrögð

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um Stevens-Johnson heilkenni eftir markaðssetningu lyfsins.

Ónæmingargeta

Mótefni gegn tocilizúmabi getur myndast við meðferð með tocilizúmabi. Tengsl milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana geta komið fram.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun tocilizúmabs. Tilkynnt var um eitt tilvik ofskömmtnunar fyrir slýsni þar sem sjúklingur með mergæxli fékk einn 40 mg/kg skammt í bláæð. Engar aukaverkanir komu fram.

Engar alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu allt að 28 mg/kg stakan skammt af tocilizúmabi þótt vart yrði við skammtatakmarkandi daufkyrningafæð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, interleukínhemlar, ATC flokkur: L04AC07.

Tyenne er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Verkunarháttur

Tocilizúmab binst sértækt bæði leysanlegum og himnubundnum IL-6 viðtökum (sIL-6R og mIL-6R). Sýnt hefur verið fram á að tocilizúmab hamlar sIL-6R og mIL-6R miðlaðri merkjagjöf. IL-6 er fjölvirkur, for-bólgu frumuboði (cytokine) myndaður af ýmsum frumugerðum, þar á meðal T- og B-frumum, einkjörnungum og trefjakimfrumum. IL-6 tekur þátt í ýmsum lífeðlisfræðilegum ferlum, svo sem T-frumu virkjun, virkjun ímmúnóglóbúlín-seytingar, virkjun bráðastigs próteinmyndunar í lifur og örvun blóðkornamyndunar. IL-6 hefur tengst meingerð sjúkdóma á borð við bólgusjúkdóma, beinþynningu og æxlismyndun.

Lyfhrif

Í klínískum rannsóknum á notkun tocilizúmabs við iktsýki varð vart við hraða lækkun á C virku próteini (CRP), blóðsökki (ESR), A-sterkjulíki í sermi (serum amyloid A) og fíbrínógeni. Í samræmi við áhrif á bráðastigshvarfefni tengdist meðferð með tocilizúmabi lækkun á blóðflagnafjölda innan eðlilegra marka. Hækkun varð á blóðrauðagildum við það að tocilizúmab dró úr IL-6 stýrðum áhrifum á hepcidínmyndun til þess að auka aðgengi að járn. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tocilizúmabi saust lækkuð gildi CRP niður í eðlileg gildi strax í 2. viku og hélt lækkunin áfram meðan á meðferð stóð.

Í klínísku rannsókninni WA28119 á notkun tocilizúmabs við risafrumuslagæðabólgu sást svipuð hröð lækkun á CRP og blóðsökki, ásamt lítils háttar aukningu á meðalgildum blóðrauða í rauðum blóðkornum (mean corpuscular haemoglobin concentration). Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu tocilizúmab í skömmtum frá 2 til 28 mg/kg í bláæð eða 81 til 162 mg undir húð náði heildardaufkyrningafjöldi lágmarki 2 til 5 dögum eftir lyfjagjöf. Eftir það fjölgaði daufkyrningum aftur í átt að grunnildi á skammtaháðan hátt. Fækkun daufkyrninga hjá iktsýkisjúklingum eða sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu eftir gjöf Tyenne var svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.8).

Iktsýki (notkun undir húð)

Klínísk verkun

Verkun tocilizúmabs sem gefið er undir húð við að draga úr teiknum og einkennum iktsýki og áhrif lyfsins á röntgensvörun voru metin í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra samanburðarrannsóknum. Í rannsókn I (SC-I) þurftu sjúklingar að vera >18 ára og vera með miðlungs eða mjög alvarlega iktsýki sem greind var samkvæmt greiningarskilyrðum ACR og vera með a.m.k. 4 auma liði og 4 bólgna liði við upphaf rannsóknarinnar. Allir sjúklingar fengu auk rannsóknalyfsins sjúkdómstemplandi gigtarlyf (ekki líftæknilyf). Í rannsókn II (SC-II) þurftu sjúklingar að vera >18 ára og vera með miðlungs eða mjög alvarlega iktsýki sem greind var samkvæmt greiningarskilyrðum ACR og vera með a.m.k. 8 auma liði og 6 bólgna liði við upphaf rannsóknarinnar.

Útsetning sjúklingsins fyrir lyfinu breytist ef skipt er úr því að gefa 8 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti í að, gefa 162 mg undir húð einu sinni í viku. Umfang breytingarinnar breytist með líkamspýngd

sjúklingsins (aukin hjá léttum sjúklingum en minnkuð hjá þungum sjúklingum) en klíniskur árangur er sambærilegur við það sem sést hjá sjúklingum sem fá lyfið í bláæð.

Klínísk svörun

SC-I rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með miðlungs eða mjög alvarlega iktsýki, sem höfðu sýnt ófullnægjandi klíníska svörun við fyrri meðferð við gigtsjúkdómnum, þ.m.t. einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, og höfðu u.þ.b. 20% sögu um ófullnægjandi svörun við a.m.k. einum TNF hemli. Í SC-I rannsókninni var 1.262 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá annaðhvort 162 mg af tocilizúmabi undir húð einu sinni í viku eða 8 mg/kg af tocilizúmabi í bláæð á 4 vikna fresti ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (ekki líftæknilyf). Aðalmælibreyta rannsóknarinnar var munur á hlutföllum sjúklinga sem náðu ACR20 svörun í viku 24. Niðurstöður SC-I rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 2.

Tafla 2: ACR svörun í SC-I rannsókninni (% sjúklinga) í viku 24

	SC-I ^a	
	TCZ undir húð 162 mg í hverri viku + sjúkdómstemprandi gigtarlyf N=558	TCZ í bláæð 8 mg/kg + sjúkdómstemprandi gigtarlyf N=537
ACR20 vika 24	69,4%	73,4%
Veginn mismunur (95% CI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 vika 24	47,0%	48,6%
Veginn mismunur (95% CI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 vika 24	24,0%	27,9%
Veginn mismunur (95% CI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizúmab

a = Þýði samkvæmt rannsóknaráætlun (per protocol population)

Hjá sjúklingum í SC-I rannsókninni var meðal sjúkdómsvirknistig (DAS28) við upphaf rannsóknarinnar 6,6 í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 6,7 í hópnum sem fékk lyfið í bláæð. Í viku 24 sást marktæk lækkun á DAS28 frá upphafi rannsóknarinnar (meðalframfarir) sem nam 3,5 í báðum meðferðarhópum og svipað hlutfall sjúklinga hafði náð DAS28 klínisku sjúkdómshléi (DAS < 2,6) í hópnum sem fékk lyfið undir húð (38,4%) og í hópnum sem fékk lyfið í bláæð (36,9%).

Röntgensvörun

Röntgensvörun við tocilizúmabi sem gefið var undir húð var metin í tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn á sjúklingum með virka iktsýki (SC-II). SC-II rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með miðlungs eða mjög alvarlega iktsýki, sem höfðu sýnt ófullnægjandi klíníska svörun við fyrri meðferð við gigtsjúkdómnum, þ.m.t. einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, og höfðu u.þ.b. 20% sögu um ófullnægjandi svörun við a.m.k. einum TNF hemli. Sjúklingar þurftu að vera >18 ára og vera með virka iktsýki sem greind var samkvæmt greiningarskilyrðum ACR og vera með a.m.k. 8 auma liði og 6 bólgna liði við upphaf rannsóknarinnar. Í SC-II rannsókninni var 656 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 2:1 til að fá 162 mg af tocilizúmabi eða lyfleysu undir húð á tveggja vikna fresti, ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (ekki líftæknilyf).

Í SC-II rannsókninni var hömlun á liðbyggingarskemmdum metin með röntgenmyndatöku og tjáð sem breyting á meðalgildi heildar Sharp stiga, sem leiðrétt voru samkvæmt van der Heijde (mTSS), frá upphafi rannsóknarinnar. Í viku 24 sást hömlun á liðbyggingarskemmdum sem marktækt minni versnun á röntgenmyndum hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab undir húð, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (meðalgildi mTSS var 0,62 borið saman við 1,23; p=0.0149 (van Elteren)). Þessar niðurstöður eru sambærilegar við það sem sést hjá sjúklingum sem fá tocilizúmab í bláæð.

Í SC-II rannsókninni höfðu 60,9% sjúklinga sem fengu tocilizúmab undir húð aðra hverja viku náð ACR20-svörun í viku 24, 39,8% þeirra höfðu náð ACR50-svörun og 19,7% þeirra höfðu náð ACR70-

svörun, en af sjúklingum sem fengu lyfleysu höfðu 31,5% náð ACR20-svörun, 12,3% höfðu náð ACR50-svörun og 5,0% höfðu náð ACR70-svörun. Meðalgildi DAS28 við upphaf rannsóknarinnar var 6,7 í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 6,6 í hópnum sem fékk lyfleysu. Í viku 24 sást marktæk lækkun á DAS28 frá upphafi rannsóknarinnar sem nam 3,1 í hópnum sem fékk lyfið undir húð og 1,7 í hópnum sem fékk lyfleysu og hlutfall sjúklinga sem náði DAS28 < 2,6 var 32,0% í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 4,0% í hópnum sem fékk lyfleysu.

Heilsutengdar og lífsgæða útkomur

Í SC-I rannsókninni var meðallækkun á HAQ-DI stigum frá upphafi rannsóknarinnar að viku 24 0,6 bæði í hópnum sem fékk lyfið undir húð og í hópnum sem fékk lyfið í bláæð. Hlutfall sjúklinga sem hafði náð bætingu á HAQ-DI stigum í viku 24 sem skipti máli klínískt (breyting um $\geq 0,3$ einingar frá upphafi rannsóknarinnar) var einnig sambærilegt í hópnum sem fékk lyfið undir húð (65,2%) og í hópnum sem fékk lyfið í bláæð (67,4%) og var veginn mismunur hlutfallanna -2,3% (95% CI -8,1; 3,4). Hvað varðar SF-36 var meðalbreyting frá upphafi rannsóknarinnar að viku 24 á andlegum þáttum 6,22 í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 6,54 í hópnum sem fékk lyfið í bláæð og á líkamlegum þáttum voru stig einnig svipuð, þ.e. 9,49 í hópnum sem fékk lyfið undir húð en 9,65 í hópnum sem fékk lyfið í bláæð.

Í SC-II rannsókninni var meðallækkun á HAQ-DI stigum frá upphafi rannsóknarinnar að viku 24 marktækt meiri í hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð aðra hverja viku (0,4) en í hópnum sem fékk lyfleysu (0,3). Hlutfall sjúklinga sem hafði náð bætingu á HAQ-DI stigum í viku 24 sem skipti máli klínískt (breyting um $\geq 0,3$ einingar frá upphafi rannsóknarinnar) var herra í hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð aðra hverja viku (58%) en í hópnum sem fékk lyfleysu (46,8%). Árangur samkvæmt SF-36 (meðalbreyting á stigum varðandi andlega og líkamlega þætti) var marktækt betri í hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð (6,5 og 5,3) en hópnum sem fékk lyfleysu (3,8 og 2,9).

sJIA (notkun undir húð)

Klínísk verkun

52 vikna opin, fjölsetra rannsókn (WA28118) var gerð á lyfjahvörfum, lyfhrifum og öryggi hjá börnum með sJIA á aldrinum 1 til 17 ára, til að ákvarða hæfilegan skammt af tocilizúmabi undir húð, sem væri sambærilegur við gjöf lyfsins í bláæð varðandi lyfjahvörf, lyfhrif og öryggi.

Gjaldgengir sjúklingar fengu skammta af tocilizúmabi samkvæmt líkamsþyngd, þannig að sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg (n=26) fengu 162 mg af tocilizúmabi vikulega og sjúklingar sem vógu minna en 30 kg (n=25) fengu 162 mg af tocilizúmabi á 10 daga fresti (n=8) eða á 2 vikna fresti (n=17) í 52 vikur. Af þessum 51 sjúklingi höfðu 26 (51%) ekki fengið tocilizúmab áður en 25 (49%) höfðu áður fengið tocilizúmab í bláæð en skiptu yfir í tocilizúmab undir húð við upphaf rannsóknarinnar.

Könnunargreining á niðurstöðum varðandi verkun sýndi að gjöf tocilizúmabs undir húð bætti allar könnunarbreytur fyrir verkun, þ.m.t. skor á JADAS 71-kvarða (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71) hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið tocilizúmab og viðhélta öllum könnunarbreytum fyrir verkun hjá sjúklingum sem skiptu úr meðferð með tocilizúmabi í bláæð yfir í meðferð með tocilizúmabi undir húð, allan tímann meðan á rannsókninni stóð, í báðum þyngdarflokkum (undir 30 kg og ≥ 30 kg).

pJIA (notkun undir húð)

Klínísk verkun

52 vikna opin, fjölsetra rannsókn var gerð á lyfjahvörfum, lyfhrifum og öryggi hjá börnum með pJIA á aldrinum 1 til 17 ára, til að ákvarða hæfilegan skammt af tocilizúmabi undir húð, sem væri sambærilegur við gjöf lyfsins í bláæð varðandi lyfjahvörf, lyfhrif og öryggi.

Gjaldgengir sjúklingar fengu skammta af tocilizúmabi samkvæmt líkamsþyngd, þannig að sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg (n=25) fengu 162 mg af tocilizúmabi á 2 vikna fresti og sjúklingar sem vógu minna en 30 kg (n=27) fengu 162 mg af tocilizúmabi á 3 vikna fresti í 52 vikur. Af þessum 52 sjúklingum

höfðu 37 (71%) ekki fengið tocilizúmab áður en 15 (29%) höfðu áður fengið tocilizúmab í bláæð en skiptu yfir í tocilizúmab undir húð við upphaf rannsóknarinnar.

Lyfjahlvörð (útsetning) og lyfhrif (svörun) við skammta sem námu 162 mg af tocilizúmabi undir húð á 3 vikna fresti fyrir sjúklinga sem vógu minna en 30 kg og 162 mg á 2 vikna fresti fyrir sjúklinga sem vógu ≥ 30 kg studdu að verkun og öryggi við slíka notkun lyfsins væru sambærileg við það sem sást við samþykktu notkun tocilizúmabs í bláæð hjá sjúklingum með pJIA.

Könnunargreining á niðurstöðum varðandi verkun sýndi að gjöf tocilizúmabs undir húð bætti skor á JADAS 71-kvarða (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71) hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið tocilizúmab og viðhélt miðgildi á JADAS 71-kvarða allan rannsóknartímann hjá sjúklingum sem skiptu úr meðferð með tocilizúmabi í bláæð yfir í meðferð með tocilizúmabi undir húð, í báðum þyngdarflokkum (undir 30 kg og ≥ 30 kg).

Risafrumuslagæðabólga (notkun undir húð)

Klínísk verkun

WA28119-rannsóknin var slembiröðuð, fjölsetra, tvíblind III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem gerð var til að meta verkun og öryggi við notkun tocilizúmabs handa sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu.

Tvöhundruð fimmtíu og einn (251) sjúklingur með nýja eða endurkomna risafrumuslagæðabólgu var tekinn inn í rannsóknina og slembiraðað í einhvern fjögurra meðferðarhópa. Í rannsókninni var 52 vikna blindað tímabil (hluti 1) sem fylgt var eftir með 104 vikna opinni framlengingu (hluti 2). Markmiðið með hluta 2 var að lýsa öryggi við langtímanotkun og endingu verkunar eftir 52 vikna meðferð með tocilizúmabi, að kanna tíðni bakslaga og þörf fyrir meðferð með tocilizúmabi eftir að 52 vikur voru liðnar og að veita innsýn inn í hugsanlega minnkun á notkun stera til langs tíma með notkun tocilizúmabs.

Tveir skammtar af tocilizúmabi undir húð (162 mg vikulega og 162 mg á 2 vikna fresti) voru bornir saman við tvo mismunandi meðferðarhópa sem fengu lyfleysu og var sjúklingum slembiraðað í hópana í hlutföllunum 2:1:1:1.

Allir sjúklingar fengu bakgrunnsmeðferð með sykursteram (prednisóni). Báðir hóparnir sem fengu tocilizúmab og annar hópurinn sem fékk lyfleysu fylgdu fyrirfram skilgreindri áætlun um minnkun skammta af prednisóni á 26 vikum, en hinn hópurinn sem fékk lyfleysu fylgdi fyrirfram skilgreindri áætlun um minnkun skammta af prednisóni á 52 vikum, sem átti að líkja betur eftir venjubundinni meðferð.

Lengd sykursterameðferðar meðan á skimun (screening) stóð og áður en meðferð hófst með tocilizúmab (eða lyfleysu), var svipuð í öllum 4 meðferðarhópunum (sjá töflu 3).

Tafla 3: Lengd barksterameðferðar meðan á skimun stóð í rannsókn WA28119

	Lyfleysa + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=50	Lyfleysa + prednisón í minnkandi skömmtum á 52 vikum N=51	Tocilizúmab 162 mg undir húð vikulega + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=100	Tocilizúmab 162 mg undir húð aðra hverja viku + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=49
Lengd (dagar)				
Meðaltal (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Miðgildi	42,0	41,0	41,0	42,0

Lágmark - Hámark	6 - 63	12 – 82	1 - 87	9 - 87
---------------------	--------	---------	--------	--------

Aðalmarkmið rannsóknarinnar varðandi verkun náðist, en það var metið með samanburði á hlutfalli sjúklinga sem höfðu náð viðvarandi sjúkdómshléi án steranotkunar í viku 52, annars vegar í hópnum sem fékk tocilizúmab ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum og hins vegar í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum (tafla 4).

Helsta viðbótarmarkmið rannsóknarinnar varðandi verkun náðist einnig, en það var metið með samanburði á hlutfalli sjúklinga sem höfðu náð viðvarandi sjúkdómshléi í viku 52, annars vegar í hópnum sem fékk tocilizúmab ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum og hins vegar í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 52 vikum (tafla 4).

Tölfræðilega marktækur munur, tocilizúmab í vil, var á árangri við að ná viðvarandi sjúkdómshléi án steranotkunar í viku 52, annars vegar af meðferð með tocilizúmabi ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum og hins vegar af meðferð með lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum eða 52 vikum.

Hlutfall sjúklinga sem náði viðvarandi sjúkdómshléi í viku 52 er sýnt í töflu 4.

Viðbótarmarkmið

Mæling á tíma fram að fyrsta GCA kasti leiddi í ljós marktækt minni hættu á köstum hjá hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð vikulega, borið saman við hópana sem fengu lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum eða 52 vikum og hjá hópnum sem fékk tocilizúmab undir húð aðra hverja viku, borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum (þegar borið var saman með 0,01 marktækni). Tocilizúmab undir húð vikulega olli einnig klínískt mikilvægri minnkun hættu á köstum, borið saman við lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum, bæði hjá sjúklingum sem voru teknir inn í rannsóknina með endurkomna GCA og sjúklingum sem voru teknir inn með nýgreinda GCA (tafla 4).

Uppsafnaður skammtur af sykurstærum

Uppsafnaður skammtur af prednisóni í viku 52 var marktækt minni hjá hópnum tveimur sem fengu tocilizúmab en hjá hópnum sem fengu lyfleysu (tafla 4). Í sérstakri greiningu á sjúklingum sem fengu neyðarskammta af prednisóni til að bregðast við GCA kasti á fyrstu 52 vikunum var uppsafnaður skammtur af prednisóni mjög breytilegur. Miðgildi skammtastærða hjá sjúklingum sem fengu neyðarskammta í hópnum sem fékk tocilizúmab vikulega var 3.129,75 mg og í hópnum sem fékk tocilizúmab aðra hverja viku var það 3.847 mg. Í báðum hópum voru þessar skammtastærðir umtalsvert minni en í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum, þar sem það var 4.023,5 mg og í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 52 vikum, þar sem það var 5.389,5 mg.

Tafla 4: Niðurstöður varðandi verkun í WA28119-rannsókninni

	Lyfleysa + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=50	Lyfleysa + prednisón í minnkandi skömmtum á 52 vikum N=51	Tyenne 162 mg undir húð vikulega + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=100	Tyenne 162 mg undir húð aðra hverja viku + prednisón í minnkandi skömmtum á 26 vikum N=49
Aðalmarkmið				
****Viðvarandi sjúkdómshlé (tocilizúmab vs lyfleysa+26)				
Sjúklingar sem svöruðu meðferð í viku 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Óleiðréttur mismunur á hlutfalli (99,5% öryggismörk)	N/A	N/A	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Helsta viðbótarmarkmið				
Viðvarandi sjúkdómshlé (tocilizúmab vs lyfleysa+52)				
Sjúklingar sem svöruðu meðferð í viku 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Óleiðréttur mismunur á hlutfalli (99,5% öryggismörk)	N/A	N/A	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
Aðrar viðbótarmælingar				
Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (tocilizúmab vs. lyfleysa+26)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Áhættuhlutfall (99% öryggismörk)	N/A	N/A	0,39**	0,48
Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (tocilizúmab vs. lyfleysa+52)			(0,18; 0,82)	(0,20; 1,16)
Áhættuhlutfall (99% öryggismörk)				
Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (endurkominn sjúkdómur; tocilizúmab vs. lyfleysa+26)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Áhættuhlutfall (99% öryggismörk)				
Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (endurkominn sjúkdómur; tocilizúmab vs. lyfleysa+52)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Áhættuhlutfall (99% öryggismörk)				
Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (nýgreindur sjúkdómur; tocilizúmab vs. lyfleysa+26)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Áhættuhlutfall (99% öryggismörk)				
Tími að fyrsta GCA kasti ¹ (nýgreindur sjúkdómur; tocilizúmab vs. lyfleysa+52)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Áhættuhlutfall (99% öryggismörk)				
Uppsafnaður skammtur af sykurstærum (mg)	3.296,00	N/A	1.862,00*	1.862,00*
miðgildi í viku 52 (tocilizúmab vs lyfleysa+26 ²)	N/A	3.817,50	1.862,00*	1.862,00*
miðgildi í viku 52 (tocilizúmab vs lyfleysa+52 ²)				
Könnunarmælingar				
Árleg tíðni bakslaga, vika 52 [§]				
Meðaltal (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p<0,0001

** p<0,005 (viðmiðunarmörk fyrir marktækni fyrir aðal- og helstu viðbótarrannsóknir á yfirburðum)

***lýsandi p-gildi <0,005

****Versnun: endurkoma GCA merkja og einkenna og/eða blóðsökk (ESR) ≥30 mm/klst. – Þörf á hækkan prednisón skammta

Sjúkdómshlé: engin versnun og gildi fyrir C-virkt prótein (CRP) aftur eðlileg

Viðvarandi sjúkdómshlé: sjúkdómshlé frá viku 12 til viku 52 – Sjúklingar verða að fylgja rannsóknaráætlun og minnka prednisón skammta smám saman

¹ greining á tíma (í dögum) frá klínísku sjúkdómshléi fram að fyrsta sjúkdómskasti

² p-gildi eru fundin með Van Elteren greiningu fyrir óstikabundin (non-parametric) gögn

[§] tölfræðileg greining hefur ekki verið framkvæmd

N/A= á ekki við

Niðurstöður varðandi lífsgæði

Í WA28119-rannsókninni var niðurstöðum SF-36 spurningalistans skipt í samantektarstig fyrir líkamlega þætti (physical component summary score, PCS) og hugræna þætti (mental component summary score, MCS). Breyting á meðalgildi PCS frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 var meiri (sýndi meiri bætingu) hjá hópnum sem fengu tocilizúmab vikulega [4,10] og aðra hverja viku [2,76] en í hópnum sem fengu lyfleysu [lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur; -0,28, lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur; -1,49], þó samanburðurinn hafi eingöngu verið tölfræðilega marktækur milli hópsins sem fékk tocilizúmab vikulega ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum og hópsins sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 52 vikum (5,59, 99% öryggismörk: 8,6; 10,32) ($p=0,0024$). Breyting á meðalgildi MCS frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52, bæði hjá hópnum sem fengu tocilizúmab vikulega [7,28] og aðra hverja viku [6,12] var meiri en hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 52 vikum [2,84] (þó mismunurinn væri ekki tölfræðilega marktækur [$p=0,0252$ fyrir hópinn sem fékk skammt vikulega; $p=0,1468$ fyrir hópinn sem fékk skammt aðra hverja viku]) og svipuð og hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum [6,67].

Mat sjúklinga á sjúkdómsvirkni byggðist á 0-100 mm sjónrænum kvarða (Visual Analogue Scale, VAS). Meðalbreyting á VAS-gildi sjúklinga frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 var minni (sem sýnir meiri bata) hjá hópnum sem fengu tocilizúmab vikulega [-19,0] og aðra hverja viku [-25,3] en hjá báðum hópnum sem fengu lyfleysu [lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur -3,4; lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur -7,2], þó samanburðurinn hafi eingöngu verið tölfræðilega marktækur milli hópsins sem fékk tocilizúmab aðra hverja viku ásamt prednisóni í minnkandi skömmtum á 26 vikum og hópanna sem fengu lyfleysu [lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur $p=0,0059$, lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur $p=0,0081$].

Breytingar á FACIT-Fatigue stigum frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 voru reiknaðar fyrir alla hópa. Meðaltal breytinga [SD] var sem hér segir: tocilizúmab vikulega ásamt sterum í 26 vikur 5,61 [10,115], tocilizúmab aðra hverja viku ásamt sterum í 26 vikur 1,81 [8,836], lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur 0,26 [10,702] og lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur -1,63 [6,753].

Breytingar á EQ5D stigum frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 voru tocilizúmab vikulega ásamt sterum í 26 vikur 0,10 [0,198], tocilizúmab aðra hverja viku ásamt sterum í 26 vikur 0,05 [0,215], lyfleysa ásamt sterum í 26 vikur 0,07 [0,293] og lyfleysa ásamt sterum í 52 vikur -0,02 [0,159].

Hærri stig þýða bata, bæði á FACIT-Fatigue og EQ5D kvarða.

Iktsýki (notkun í bláæð)

Klínísk verkun

Verkun tocilizúmabs við að draga úr teiknum og einkennum iktsýki var metin í fimm slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra rannsóknum. Í rannsókn I-V tóku þátt sjúklingar ≥ 18 ára með virka iktsýki sem greind var samkvæmt viðmiðunum American College of Rheumatology (ACR) og með a.m.k. átta auma og sex bólgna liði við upphaf rannsóknar.

Í rannsókn I var tocilizúmab gefið í bláæð á 4 vikna fresti sem einlyfja meðferð. Í rannsókn II, III og V var tocilizúmab gefið í bláæð á 4 vikna fresti með metótrexati samanborið við lyfleysu með metótrexati. Í rannsókn IV var tocilizúmab gefið í bláæð á 4 vikna fresti ásamt öðrum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum samanborið við lyfleysu ásamt öðrum sjúkdómstemplandi

gigtarlyfjum. Aðalmælikvarði hvernar af rannsóknunum fimm var hlutfall sjúklinga sem náðu svöruninni ACR 20 í 24. viku.

Rannsókn I mat 673 sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð með metótrexati síðustu sex mánuðina fyrir slembiröðunina og sem höfðu ekki hætt fyrri meðferð með metótrexati vegna klínískt mikilvægra eiturráhrifa eða skorts á svörun. Meirihluti (67%) sjúklinga hafði ekki fengið metótrexat áður. Skammtar af 8 mg/kg tocilizúmabi voru gefnir á 4 vikna fresti sem einlyfjameðferð. Samanburðarhópurinn fékk vikulega metótrexat (skammtur títraður úr 7,5 mg í hámark 20 mg á viku á átta vikna tímabili).

Rannsókn II, tveggja ára rannsókn með skipulögðum greiningum í 24. viku, 52. viku og 104. viku, mat 1.196 sjúklinga sem voru ekki með næga, klíníska svörun við metótrexati. Skammtar af 4 eða 8 mg/kg tocilizúmabi eða lyfleysa voru gefnir á 4 vikna fresti í blindri meðferð í 52 vikur ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg vikulega). Eftir 52. viku gátu allir sjúklingar fengið opna meðferð með tocilizúmabi 8 mg/kg. Af þeim sjúklingum sem luku rannsókninni og fengu upphaflega lyfleysu ásamt metótrexati fengu 86% opna meðferð með tocilizúmabi 8 mg/kg á 2. ári. Aðalmælikvarði í 24. viku var hlutfall sjúklinga sem náðu svöruninni ACR 20. Í 52. viku og 104. viku voru aðrir helstu mælikvarðar að koma í veg fyrir liðskemmd og bæta líkamsstarfsemi.

Rannsókn III mat 623 sjúklinga sem voru ekki með næga, klíníska svörun við metótrexati. Gefnir voru 4 eða 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi eða lyfleysa á 4 vikna fresti ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg á vikulega).

Rannsókn IV mat 1.220 sjúklinga sem voru ekki með næga svörun við iktsýkismeðferðinni sem þeir voru á með einu eða fleiri sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum. Gefnir voru 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi eða lyfleysa á 4 vikna fresti ásamt stöðugum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum.

Rannsókn V mat 499 sjúklinga sem voru með ófullnægjandi, klíníska svörun eða þoldu ekki eitt eða fleiri lyf með TNF-hemlum. Meðferðin með TNF-hemlinum var stöðvuð fyrir slembiúrtakið. Gefnir voru 4 eða 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi eða lyfleysa á 4 vikna fresti ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg vikulega).

Klínísk svörun

Í öllum rannsóknunum voru sjúklingar sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg með tölfræðilega marktækt hærri ACR 20, 50, 70 svörunartíðni eftir 6 mánuði samanborið við viðmiðunarhóp (tafla 5). Í rannsókn I var sýnt fram á yfirburði tocilizúmabs 8 mg/kg fram yfir virka samanburðarlyfið metótrexat.

Meðferðaráhrif voru svipuð hjá sjúklingum óháð iktsýkisþætti, aldri, kyni, kynþætti, fjölda fyrri meðferða eða sjúkdómsástandi. Lyfið fór fljótt að verka (jafnvel í 2. viku) og svörun hélt yfirleitt áfram að batna eftir því sem á meðferðina leið. Áframhaldandi, varanleg svörun sást í meira en 3 ár í opnu framhaldsrannsóknunum I-V sem enn eru í gangi.

Hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg varð vart við marktækar framfarir í hverjum þætti ACR svörunarinnar. Þar má nefna tölur um auma og bólgna liði, heildarmat sjúklinga og lækna, fötlunarstuðul, mat á verkjum og CRP samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu með metótrexati eða öðrum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum í öllum rannsóknum.

Hjá sjúklingum í rannsóknum I-V var meðal sjúkdómsvirknistig (DAS28) 6,5-6,8 við grunnlínu. Marktæk minnkun á DAS28 miðað við grunnlínu (meðalframfarir) sem nam 3,1-3,4 kom fram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab miðað við samanburðar sjúklinga (1,3-2,1). Hlutfall sjúklinga sem náðu DAS28 klínísku sjúkdómshléi (DAS28 < 2,6) var marktækt herra hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab (28-34 %) miðað við 1-12% hjá samanburðarsjúklingum eftir 24 vikur. Í rannsókn II voru 65% sjúklinga með DAS28 < 2,6 í 104. viku samanborið við 48% í 52. viku og 33% sjúklinga í 24. viku.

Í úrtaksgreiningu rannsókna II, III og IV var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20, 50 og 70 svörun marktækt herra (59% á móti 50%, 37 % á móti 27%, 18% á móti 11% fyrir hverja tölu um sig) hjá hópnum sem fékk tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi á móti þeim sem fengu tocilizúmab 4 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi ($p<0,03$). Á svipaðan hátt var hlutfall sjúklinga sem náðu DAS28 sjúkdómshléi ($\text{DAS28} < 2,6$) marktækt herra (31% á móti 16% fyrir hvorn hóp um sig) hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi en hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 4 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi ($p<0,0001$).

Tafla 5: ACR svaranir í samanburðarrannsóknum með lyfleysu/metotrexat/sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD) (Hundraðshluti sjúklinga)

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

TCZ - Tocilizúmab

MTX - Metótrexat

PBO - Lyfleysa

DMARD - Sjúkdómstemprandi gigtarlyf

** - $p < 0,01$, TCZ á móti lyfleysu + MTX/DMARD

*** - $p < 0,0001$, TCZ á móti lyfleysu + MTX/DMARD

Meiriháttar klínísk svörun

Eftir 2 ára meðferð með tocilizúmabi ásamt metótrexati náðu 14% sjúklinga meiriháttar klínískri svörun (varanleg ACR70 svörun í 24 vikur eða lengur).

Röntgensvörun

Í rannsókn II var hömlun á liðabyggingarskemmdum metin með röntgenmyndatöku hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun við MTX og tjáð sem breyting á umbreyttu Sharp stigi og þáttum þess, úrátustigi (erosion score) og þrengingarstigi liðrýmis. Hömlun á liðabyggingarskemmdum sást sem marktækt minni versnun á röntgenmyndum hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab miðað við samanburðarhóp (tafla 6).

Í opnum framhaldshluta rannsóknar II hélt hindrun á versnun liðaskemmda áfram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab ásamt metótrexati á öðru ári meðferðarinnar. Meðalbreyting frá grunnildi Sharp-Genant stigunar í 104. viku var marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt metótrexati ($p < 0,0001$) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati.

Tafla 6: Meðalbreytingar á röntgenmyndum á 52 vikum í rannsókn II

	PBO + MTX (+ TCZ frá 24. viku) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Heildar Sharp-Genant stig	1,13	0,29*
Úrátustig	0,71	0,17*
LRÞ stig	0,42	0,12**

PBO - Lyfleysa

MTX - Metótrexat

TCZ - Tocilizúmab

LRÞ - Liðrýmisþrenging

* - $p \leq 0,0001$, TCZ á móti lyfleysu + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ á móti lyfleysu + MTX

Eftir 1 árs meðferð með tocilizúmabi ásamt metótrexati sýndu 85% sjúklinga (n=348) enga versnun liðaskemmda, þ.e. breyting á heildar-Sharp-stigum (Total Sharp Score) var núll eða minni samanborið við 67% sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati (n=290) ($p \leq 0,001$). Þetta hélst eftir 2 ára meðferð (83%; n=353). Hjá níttíu og þrjú prósent (93%; n=271) sjúklinga varð engin versnun milli 52. viku og 104. viku.

Heilsutengdar og lífsgæða útkomur

Sjúklingar sem fengu tocilizúmab tilkynntu um framfarir í öllum útkomum sem vörðuðu tilkynningar frá sjúklingum (Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), Short Form-36 og Functional Assessment of Chronic Illness therapy spurningalistum). Tölfræðilega marktækar framfarir á stigum HAQ-DI komu fram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab samanborið við sjúklinga sem fengu sjúkdómstemprandi gigtarlyf. Meðan á opnum hluta rannsóknar II stóð hélst aukning líkamlegrar færni í allt að 2 ár. Í 52. viku var meðalbreyting á stigum HAQ-DI -0,58 hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt metótrexati, samanborið við -0,39 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati. Meðalbreyting á stigum HAQ-DI hélst enn í 104. viku hjá hópnum sem fékk tocilizúmab 8 mg/kg ásamt metótrexati (-0.61).

Blóðrauðagildi

Tölfræðilega marktækar framfarir á blóðrauðagildum komu fram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab samanborið við þá sem fengu sjúkdómstemprandi gigtarlyf ($p < 0,0001$) í 24. viku. Meðal blóðrauðagildi hækkuðu í 2. viku og héldust innan eðlilegra marka fram í 24. viku.

Tocilizúmab í samanburði við adalímumab einlyfjameðferð

Rannsókn VI (WA19924), tvíblind 24 vikna rannsókn sem bar saman tocilizúmab einlyfjameðferð og adalímumab einlyfjameðferð þar sem mat var lagt á 326 sjúklinga með iktsýki sem þoldu ekki metótrexat eða þar sem áframhaldandi meðferð með metótrexati þótti ekki viðeigandi (þar með taldir sjúklingar sem svöruðu ekki metótrexat meðferð). Sjúklingar í tocilizúmab hópi fengu tocilizúmab (8 mg/kg) innrennsli í bláæð á 4 vikna fresti og inndælingu undir húð með lyfleysu á 2 vikna fresti. Sjúklingum í adalímumab hópnum var gefið adalímumab með inndælingu undir húð (40 mg) á 2 vikna fresti ásamt lyfleysu með innrennsli í bláæð á 4 vikna fresti.

Sýnt var fram á með tölfræðilega marktækum mun að tocilizúmab meðferð hafði meiri sjúkdómstemprandi áhrif en adalímumab frá grunnildi fram í 24. viku miðað við aðalmælibreytu sem er breyting í DAS28 og einnig fyrir allar viðbótarmælibreytur (tafla 7).

Tafla 7: Virkniniðurstöður úr rannsókn VI (WA19924)

	ADA + lyfleysa (i.v.) N = 162	TCZ + lyfleysa (s.c.) N = 163	p-gildi ^(a)
Aðalmælibreyta – Meðalbreyting frá grunnlínu að 24. viku			
DAS28 (leiðrétt meðalgildi)	-1,8	-3,3	
Mismunur á leiðréttu meðalgildi (95% CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Viðbótarmælibreytur - hlutfall sjúklinga sem svaraði meðferð í 24. viku ^(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 svörun, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 svörun, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 svörun, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^ap gildi er leiðrétt fyrir tegund og tímalengd iktsýki fyrir allar mælibreytur og að auki upphafsgildi fyrir allar samfelldar mælibreytur.

^bSvara ekki meðferð, áætlanir sem notaðar eru þar sem gögn vantar. Margfeldni stýrt með Bonferroni-Holm aðferð.

Heildaraukaverkanir voru svipaðar milli tocilizúmabs og adalimúmabs. Hlutfall sjúklinga með alvarlegar aukaverkanir skiptist jafnt á milli meðferðarhópanna (tocilizúmab 11,7% samanborið við adalimúmab 9,9%). Eðli aukaverkana í tocilizúmab hópnum var í samræmi við þekkt öryggi tocilizúmabs og fjöldi aukaverkana sem tilkynntar voru var svipaður og fram kemur í töflu 1. Tilkynnt var um hærri tíðni sýkinga í tocilizúmab hópnum (48% á móti 42%), en enginn munur var á tíðni alvarlegra sýkinga (3,1%). Rannsóknarmeðferðirnar leiddu báðar til samskonar breytinga á rannsóknargildum (lækkun í gildum daufkyrninga og blóðflaga, hækkun í ALAT, ASAT og blóðfitu), hinsvegar voru breytingarnar og tíðni frávik meiri hjá tocilizúmab samanborið við adalimúmab. Hjá fjórum (2,5%) sjúklingum í tocilizúmab hópnum og tveimur (1,2%) sjúklingum í adalimúmab hópnum varð lækkun af CTC gráðu 3 eða 4 á fjölda daufkyrninga. Hjá ellefu (6,8%) sjúklingum í tocilizúmab hópnum og fimm (3,1%) sjúklingum í adalimúmab hópnum varð hækkun á ALAT af CTC gráðu 2 eða meira. Meðal LDL aukning frá grunnlínu var 0,64 mmól/l (25 mg/dl) fyrir sjúklinga í tocilizúmab hópnum og 0,19 mmól/l (7 mg/dl) fyrir sjúklinga í adalimúmab hópnum. Öryggið í tocilizúmab hópnum var í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar fyrir tocilizúmab og engar nýjar eða óvæntar aukaverkanir komu fram (sjá töflu 1).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf tocilizúmabs einkennast af ólínulegu brotthvarfi sem er samsett úr línulegri úthreinsun og Michaelis-Menten brotthvarfi. Ólínulegi hluti brotthvarfs tocilizúmabs leiðir til hlutfallslega meiri aukningar á útsetningu en ef hún væri eingöngu skammtaháð. Lyfjahvarfabreytur tocilizúmabs breytast ekki með tímanum. Vegna þess að heildarúthreinsun tocilizúmabs er háð þéttni lyfsins í sermi er helmingunartími tocilizúmabs einnig háður þéttni og breytist eftir þéttni lyfsins í sermi. Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá öllum sjúklingahópum sem rannsakaðir hafa verið benda ekki til tengsla milli sýnilegrar úthreinsunar og tilvistar mótefna gegn lyfinu.

Iktsýki

Notkun í bláæð

Lyfjahvörf tocilizúmabs voru ákvörðuð með því að beita þýðisgreiningu á lyfjahvörfum á gagnagrunn sem í voru 3.552 sjúklingar með iktsýki sem fengu innrennsli í eina klukkustund með 4 eða 8 mg/kg af tocilizúmabi á 4 vikna fresti í 24 vikur eða 162 mg af tocilizúmabi gefið undir húð einu sinni í viku eða aðra hverja viku í 24 vikur.

Eftirfarandi breytur (áætluð meðalgildi ± staðalfrávik) voru áætlaðar fyrir 8 mg/kg skammt af tocilizúmabi gefinn á 4 vikna fresti: Flatarmál undir blóðþéttniferli (AUC) við jafnvægi = 38.000 ± 13.000 klst. míkroég/ml, lágmarkspéttni (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 míkroég/ml og hámarkspéttni

($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ mÍkróg/ml og voru uppsöfnunarhlutföll lág, 1,32 fyrir AUC og 1,09 $C_{\max}$. Uppsöfnunarhlutfall $C_{\min}$ var herra (2,49), en búist var við á grundvelli ólínulegs skerfs úthreinsunar við lægri þéttni. Jafnvægi náðist eftir fyrstu gjöf hvað varðar $C_{\max}$ og eftir 8 og 20 vikur fyrir hvora breytu um sig, AUC og $C_{\min}$. AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ fyrir tocilizúmab hækkuðu með vaxandi líkamsþyngd. Við líkamsþyngd ≥ 100 kg voru áætluð meðalgildi ($\pm$ SD) AUC, $C_{\min}$ and $C_{\max}$ fyrir tocilizúmab við jafnvægi 50.000 ± 16.800 mÍkróg klst./ml, $24,4 \pm 17,5$ mÍkróg/ml, og $226 \pm 50,3$ mÍkróg/ml fyrir hverja breytu um sig, sem eru hærri gildi en meðalútsetningargildi fyrir sjúklingahópin (þ.e. allar líkamsþyngdir) hér að ofan. Skammtasvörunarferill (dose-response curve) fyrir tocilizúmab verður flatur við hærri skammta, sem leiðir til þess að lítill ávinningur í verkun næst við hvert þrep í aukningu á styrk tocilizúmabs. Þannig að engin aukning á verkun, sem skipti máli fyrir meðhöndlun, kom fram þegar sjúklingar fengu > 800 mg af tocilizúmabi. Því er ekki mælt með notkun stærri skammta af tocilizúmabi en 800 mg í hverju innrennsli (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Hjá sjúklingum með iktsýki var miðlægt dreifingarrúmmál 3,72 l, en útlægt dreifingarrúmmál 3,35 l sem olli 7,07 l dreifingarrúmmáli við jafnvægi.

Brotthvarf

Eftir að skammtur er gefinn í bláæð verður tvífasa brotthvarf úr blóðrás á tocilizúmabi. Heildarúthreinsun tocilizúmabs var skammtaháð og er hún samanlögð línuleg og ólínuleg úthreinsun. Línuleg úthreinsun var áætluð sem breyta í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og nam hún 9,5 ml/klst. Þéttiháð, ólínuleg úthreinsun hefur miklu hlutverki að gegna þegar þéttni tocilizúmabs er lág. Þegar ólínulegt úthreinsunarferli er mettað, við hærri þéttni tocilizúmabs, ákvarðast úthreinsun aðallega af línulegri úthreinsun. $t_{1/2}$ fyrir tocilizúmab var þéttiháður. Við jafnvægi eftir 8 mg/kg skammt á 4 vikna fresti lækkaði virkur $t_{1/2}$ með lækkanði þéttni á 18 til 6 daga skömmtunarbili.

Línulegt samband

Lyfjahvarfabreytur tocilizúmabs breyttust ekki með tímanum. Aukning sem var meira en skammtaháð varð á AUC og $C_{\min}$ við 4 og 8 mg/kg skammta á 4 vikna fresti. $C_{\max}$ hækkaði í hlutfalli við skammta. Við jafnvægi var áætlað AUC 3,2 sinnum herra og $C_{\min}$ 30 sinnum hærri þegar skammturinn var 8 mg/kg en þegar hann var 4 mg/kg.

Notkun undir húð

Lyfjahvörf tocilizúmabs voru ákvörðuð með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í gagnagrunni sem í voru 3.552 sjúklingar með iktsýki sem fengu 162 mg undir húð í hverri viku, 162 mg undir húð í annarri hverri viku eða 4 eða 8 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti í 24 vikur.

Lyfjahvarfabreytur tocilizúmabs breyttust ekki með tímanum. Fyrir 162 mg skammt af tocilizúmabi sem gefinn var vikulega var spáð meðalgildi ($\pm$ SD) $AUC_{1\text{vika}}$ í jafnvægi 7.970 ± 3.432 mÍkróg•klst/ml, $C_{\min}$ var $43,0 \pm 19,8$ mÍkróg/ml og $C_{\max}$ var $49,8 \pm 21,0$ mÍkróg/ml. Uppsöfnunarhlutfall fyrir AUC var 6,32, fyrir $C_{\min}$ 6,30 og fyrir $C_{\max}$ 5,27. Jafnvægi fyrir AUC, $C_{\min}$, og $C_{\max}$ náðist eftir 12 vikur.

Fyrir 162 mg skammt af tocilizúmabi sem gefinn var aðra hverja viku var spáð meðalgildi ($\pm$ SD) $AUC_{2\text{vikur}}$ í jafnvægi 3.430 ± 2.660 mÍkróg•klst/ml, $C_{\min}$ var $5,7 \pm 6,8$ mÍkróg/ml og $C_{\max}$ var $13,2 \pm 8,8$ mÍkróg/ml. Uppsöfnunarhlutfall fyrir AUC var 2,67, fyrir $C_{\min}$ 6,02 og fyrir $C_{\max}$ 2,12. Jafnvægi fyrir AUC og $C_{\min}$ náðist eftir 12 vikur og fyrir $C_{\max}$ eftir 10 vikur.

Frásog

Eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með iktsýki var tími þar til hámarksþéttni tocilizúmabs náðist í sermi, $t_{\max}$, fyrir frásog 2,8 dagar. Aðgengi stungulyfsins þegar það var gefið undir húð var 79%.

Brotthvarf

Við gjöf lyfsins undir húð er þéttniháður sýnilegur $t_{1/2}$ allt að 12 dagar fyrir 162 mg skammta sem gefnir eru vikulega og 5 dagar fyrir 162 mg skammta sem gefnir eru aðra hverja viku hjá sjúklingum með iktsýki við jafnvægi.

sJIA

Notkun undir húð

Lyfjahvörf tocilizúmabs hjá sjúklingum með sJIA voru skilgreind með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 140 sjúklingum sem fengu meðferð með 8 mg/kg í bláæð á 2 vikna fresti (sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg), 12 mg/kg í bláæð á 2 vikna fresti (sjúklingar sem vógu minna en 30 kg), 162 mg undir húð vikulega (sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg) eða 162 mg undir húð á 10 daga eða 2 vikna fresti (sjúklingar sem vógu minna en 30 kg).

Takmörkuð gögn liggja fyrir um útsetningu eftir gjöf tocilizúmabs undir húð hjá sjúklingum með sJIA, yngri en 2 ára og sem vega minna en 10 kg.

Sjúklingar með sJIA verða að hafa náð 10 kg líkamspýngd að lágmarki áður en þeir mega fá tocilizúmab undir húð (sjá kafla 4.2).

Tafla 8: Spáð meðalgildi $\pm$ SD fyrir lyfjahvarfabreytur við jafnvægi eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með sJIA

Lyfjahvarfabreytur fyrir Tocilizúmab	162 mg vikulega ≥ 30 kg	162 mg á 2 vikna fresti < 30 kg
C_{max} (míkróg/ml)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
C_{min} (míkróg/ml)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
C_{avg} (míkróg/ml)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Uppsöfnun C_{max}	3,66	1,88
Uppsöfnun C_{min}	4,39	3,21
Uppsöfnun C_{mean} eða AUC_{τ} *	4,28	2,27

* τ = 1 vika eða 2 vikur fyrir skömmtunaráætlanir undir húð

Eftir gjöf undir húð náðist u.þ.b. 90% jafnvægi í viku 12, við gjöf 162 mg bæði vikulega og á 2 vikna fresti.

Frásog

Eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með sJIA var helmingunartími frásogs u.þ.b. 2 dagar og aðgengi þegar lyfið var gefið undir húð hjá sjúklingum með sJIA var 95%.

Dreifing

Hjá börnum með sJIA var miðlægt dreifingarrúmmál 1,87 l, útlægt dreifingarrúmmál 2,14 l og heildardreifingarrúmmál við jafnvægi því 4,01 l.

Brotthvarf

Heildarúthreinsun tocilizúmabs var þéttniháð og er samanlögð línuleg úthreinsun og ólínuleg úthreinsun. Línuleg úthreinsun var metin sem breyta í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og var 5,7 ml/klst. hjá sjúklingum með sJIA. Eftir gjöf lyfsins undir húð var virkur $t_{1/2}$ fyrir tocilizúmab hjá sjúklingum með sJIA allt að 14 dagar, fyrir gjöf 162 mg bæði vikulega og á 2 vikna fresti, metið á tímabili milli skammta við jafnvægi.

pJIA

Notkun undir húð

Lyfjahlvörf tocilizúmabs hjá sjúklingum með pJIA voru skilgreind með þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum hjá 237 sjúklingum sem fengu meðferð með 8 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti (sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg), 10 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti (sjúklingar sem vógu minna en 30 kg), 162 mg undir húð á 2 vikna fresti (sjúklingar sem vógu ≥ 30 kg) eða 162 mg undir húð á 3 vikna fresti (sjúklingar sem vógu minna en 30 kg).

Tafla 9: Spáð meðalgildi $\pm$ SD fyrir lyfjahvarfabreytur við jafnvægi eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með pJIA

Lyfjahvarfabreytur fyrir Tocilizúmab	162 mg á 2 vikna fresti ≥ 30 kg	162 mg á 3 vikna fresti < 30 kg
$C_{\max}$ (míkróg/ml)	$29,4 \pm 13,5$	$75,5 \pm 24,1$
$C_{\min}$ (míkróg/ml)	$11,8 \pm 7,08$	$18,4 \pm 12,9$
C_{avg} (míkróg/ml)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Uppsöfnun $C_{\max}$	1,72	1,32
Uppsöfnun $C_{\min}$	3,58	2,08
Uppsöfnun C_{avg} eða AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 vikur eða 3 vikur fyrir skömmunarátætlanir undir húð

Eftir gjöf lyfsins í bláæð náðist u.þ.b. 90% af jafnvægi í viku 12 hjá sjúklingum sem fengu 10 mg/kg (líkamsþyngd < 30 kg) og í viku 16 hjá sjúklingum sem fengu 8 mg/kg (líkamsþyngd ≥ 30 kg). Eftir gjöf lyfsins undir húð náðist u.þ.b. 90% af jafnvægi í viku 12 bæði hjá sjúklingum sem fengu 162 mg undir húð á 2 vikna fresti og 3 vikna fresti.

Frásög

Eftir gjöf lyfsins undir húð hjá sjúklingum með pJIA var helmingunartími frásogs u.þ.b. 2 dagar og aðgengi þegar lyfið var gefið undir húð hjá sjúklingum með pJIA var 96%.

Dreifing

Hjá börnum með pJIA var miðlægt dreifingarrúmmál 1,97 l, útlægt dreifingarrúmmál 2,03 l og heildardreifingarrúmmál við jafnvægi því 4,0 l.

Brotthvarf

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með pJIA sýndi áhrif á línulega úthreinsun sem tengdust líkamsstærð, svo taka þarf með í reikninginn að skömmun er samkvæmt líkamsþyngd (sjá töflu 9).

Eftir gjöf lyfsins undir húð var virkur $t_{1/2}$ fyrir tocilizúmab hjá sjúklingum með pJIA allt að 10 dagar, fyrir sjúklinga < 30 kg (162 mg undir húð á 3 vikna fresti) og allt að 7 dagar fyrir sjúklinga ≥ 30 kg (162 mg undir húð á 2 vikna fresti), metið á tímabili milli skammta við jafnvægi. Eftir gjöf lyfsins í bláæð var úthreinsun tocilizúmabs úr blóðrásinni tvífasa. Heildarúthreinsun tocilizúmabs var þéttniháð og er samanlögð línuleg úthreinsun og ólínuleg úthreinsun. Línuleg úthreinsun var metin sem breyta í þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum og var 6,25 ml/klst. Þéttniháð ólínuleg úthreinsun skiptir meginmáli við litla þéttni tocilizúmabs. Þegar ólínuleg úthreinsunarleið hefur verið mettuð, við meiri þéttni tocilizúmabs, ræðst úthreinsun einkum af línulegri úthreinsun.

Risafrumuslagæðabólga

Notkun undir húð

Lyfjahlvörf tocilizúmabs hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu voru metin með þýðislíkani fyrir lyfjahlvörf sem byggt var á greiningu á gögnum frá 149 sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu sem fengu meðferð með 162 mg undir húð vikulega eða 162 mg undir húð aðra hverja viku. Líkanið hafði

sömu byggingu og þýðislíkan fyrir lyfjahvörf sem áður var útbúið og byggt á gögnum frá sjúklingum með iktsýki (sjá töflu 10).

Tafla 10: Spáð meðalgildi $\pm$ SD fyrir lyfjahvarfabreytur við jafnvægi eftir gjöf undir húð hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu

Lyfjahvarfabreytur tocilizúmabs	Undir húð	
	162 mg aðra hverja viku	162 mg vikulega
$C_{\max}$ (míkróg/ml)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
C_{trough} (míkróg/ml)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
C_{mean} (míkróg/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Uppsöfnun $C_{\max}$	2,18	8,88
Uppsöfnun C_{trough}	5,61	9,59
Uppsöfnun C_{mean} eða AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 vikur eða 1 vika fyrir skömmtunaráætlanir undir húð

Þéttnikúrfa tocilizúmabs við jafnvægi eftir vikulega skammta var nánast flöt, með mjög litlum sveiflum milli lággilda og hággilda, en umtalsverðar sveiflur voru á þéttni tocilizúmabs eftir skömmtun aðra hverja viku. U.þ.b. 90% jafnvægi (AUC_{τ}) náðist í viku 14 hjá þeim sem fengu skammta aðra hverja viku en í viku 17 hjá þeim sem fengu vikulega skammta.

Samkvæmt gildandi greiningu á lyfjahvörfum var lægsta þéttni (trough concentration) tocilizúmabs við jafnvægi 50% hærri hjá þessum sjúklingahóp en að meðaltali í stóru gagnasafni um sjúklinga með iktsýki. Ástæður fyrir þessum mun eru ekki þekktar. Mun á lyfjahvörfum fylgir enginn verulegur munur á lyfhrifum, svo klínísk þýðing þessa er ekki ljós.

Hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu sást meiri útsetning hjá sjúklingum með minni líkamsþyngd. Fyrir 162 mg skammt vikulega var C_{avg} við jafnvægi 51% hærri hjá sjúklingum sem vógu minna en 60 kg en hjá sjúklingum sem vógu á milli 60 og 100 kg. Fyrir 162 mg skammt aðra hverja viku var C_{avg} við jafnvægi 129% hærri hjá sjúklingum sem vógu minna en 60 kg en hjá sjúklingum sem vógu á milli 60 og 100 kg. Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga sem vega meira en 100 kg (n=7).

Frásög

Eftir skömmtun undir húð hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu var $t_{1/2}$ fyrir frásög u.þ.b. 4 dagar. Aðgengi stungulyfs til gjafar undir húð var 0,8. Miðgildi $T_{\max}$ var 3 dagar eftir tocilizúmab skammt sem gefinn var vikulega en 4,5 dagar eftir skammt sem gefinn var aðra hverja viku.

Dreifing

Dreifingarrúmmál miðhólfs hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu var 4,09 l og dreifingarrúmmál úthólfs var 3,37 l, sem gaf dreifingarrúmmál sem nam 7,46 l við jafnvægi.

Brotthvarf

Heildarúthreinsun tocilizúmabs var þéttniháð og er samanlögð línuleg úthreinsun og ólínuleg úthreinsun. Línuleg úthreinsun var metin sem breyta í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og var 6,7 ml/klst. hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu.

Hjá sjúklingum með risafrumuslagæðabólgu var raungildi $t_{1/2}$ fyrir tocilizúmab við jafnvægi á bilinu 18,3 til 18,9 dagar fyrir 162 mg skammta vikulega en á bilinu 4,2 til 7,9 dagar fyrir 162 mg skammta

aðra hverja viku. Við mikla þéttni í sermi, þegar línuleg úthreinsun er ráðandi í heildarúthreinsun tocilizúmabs, var raungildi $t_{1/2}$ metið u.þ.b. 32 dagar út frá þýðisgreiningu á lyfjahvarfabreytum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir á áhrifum skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf tocilizúmabs hafa verið gerðar. Flestir sjúklinganna sem teknir voru með í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í rannsóknum á notkun lyfsins við iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu höfðu eðlilega nýrnastarfsemi eða vægt skerta nýrnastarfsemi. Vægt skert nýrnastarfsemi (áætluð úthreinsun kreatíníns miðað við Cockcroft-Gault jöfnuna) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf tocilizúmabs.

U.þ.b. þriðjungur sjúklinga í rannsókninni á risafrumuslagæðabólgu var með miðlungs alvarlega skerta nýrnastarfsemi við upphaf rannsóknarinnar (áætluð úthreinsun kreatíníns 30-59 ml/mín). Engin áhrif sást á útsetningu fyrir tocilizúmab hjá þessum sjúklingum.

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum fyrir sjúklinga með vægt eða miðlungs alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir á áhrifum skertrar lifrastarfsemi á lyfjahvörf tocilizúmabs hafa verið gerðar.

Aldur, kyn og þjóðerni

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu leiddi í ljós að aldur, kyn eða þjóðernislegur uppruni höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf tocilizúmabs.

Niðurstöður þýðisgreininga á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA staðfestu að líkamsstærð er eina skýribreytan (covariate) sem hefur umtalsverð áhrif á lyfjahvörf tocilizúmabs, þ.m.t. brotthvarf og frásog þannig að íhuga á skömmtun byggða á líkamsþyngd (sjá töflur 8 og 9).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni og eiturverkunum á æxlun og þroskun.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum voru ekki gerðar þar sem IgG1 einstofna mótefni eru ekki talin hafa eðlislæg krabbameinsvaldandi áhrif.

Fyrirliggjandi, forklínískar upplýsingar sýndu fram á áhrif IL-6 á framgang illkynja meina og vörn gegn frumudauða (apoptosis) í ýmsum krabbameinsgerðum. Þessar upplýsingar benda ekki til teljandi hættu á að krabbamein komi fram eða versni við meðferð með tocilizúmabi. Auk þess varð ekki vart við iktsýkisskemmdir í 6 mánaða rannsókn á langtímaeituráhrifum hjá cynomolgus öpum eða IL-6 skertum músum.

Fyrirliggjandi, forklínískar upplýsingar benda ekki til áhrifa á frjósemi við meðferð með tocilizúmabi. Áhrif á innkirtla og æxlunarferi sást ekki í rannsókn á langtímaeituráhrifum hjá cynomolgus öpum og engin áhrif á æxlunarhæfni komu fram hjá IL-6 skertum músum. Tocilizúmab gefið cynomolgus öpum snemma á meðgöngu hafði engin bein eða óbein skaðleg áhrif á meðgöngu eða þroska fósturvísa/föstra. Smávægileg aukning varð þó á fósturlátum/fósturvísa- og fósturdauða þegar almenn áhrif voru mikil (>100 x útsetning fyrir menn) hjá hópnum sem fékk háskammtinn 50 mg/kg/dag samanborið við lyfleysu og aðra lágskammtahópa. Þótt IL-6 virðist ekki vera varhugaverður frumuboði (cytokine) fyrir vöxt fósturs eða ónæmisskýringu á tengirás hjá móður og föstri, er ekki hægt að útiloka tengsl þessarar niðurstöðu við tocilizúmab.

Meðferð með hliðstæðu músamótefni hafði ekki eitrunaráhrif hjá músarungum. Engin hömlun var á beinvexti, ónæmiskerfi eða kynþroska.

Forklínískar upplýsingar um öryggi tocilizúmabs hjá cynomolgus öpum benda ekki til þess að munur sé á því hvort lyfið er gefið í bláæð eða undir húð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-arginín

L-histidín

L-mjólkursýra

Natríumklóríð

Pólýsorbit 80 (E 433)

Saltsýra (E 507) og/eða natríumhýdroxíð (E 524) (til að stilla sýrustig)

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa. Geymið áfyllta lyfjapenna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Áfyllta lyfjapenna má geyma við stofuhita (allt að 30°C) í eitt samfellt tímabil í allt að 14 daga. Áfylltu lyfjapennarnir eiga að vera varðir gegn ljósi og fargað ef þeir eru ekki notaðir innan 14 daga tímabilsins við stofuhita (allt að 30°C) eða innan upprunalegu fyrningardagsetningarinnar, hvort sem er fyrir.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,9 ml af lausn í áfylltri sprautu (gler af tegund I) með áfastri nál úr ryðfríu stáli með latexfrírri nálarhettu, stimpli (brómóbútýlgúmmi) sem inniheldur 162 mg af Tyenne í áfylltum lyfjapenna.

Pakkningar með 1 og 4 áfylltum lyfjapenum og fjölpakkningar með 12 (3 pakkar með 4) áfylltum lyfjapenum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Tyenne er í einnota áfylltum lyfjapenum. Eftir að áfyllti lyfjapenninn hefur verið tekinn úr kæli á að láta hann ná stofuhita með því að bíða í 45 mínútur áður en Tyenne er dælt inn. Ekki á að hrista lyfjapennann.

Eftir að hettan hefur verið tekin af verður að hefja inndælingu tafarlaust til að koma í veg fyrir að lyfið þorni og nálin stíflist. Ef áfyllti lyfjapenninn er ekki notaður strax eftir að hettan er tekin af verður að farga honum í nálarhelt ílát og nota nýjan áfylltan lyfjapenna.

Ef appelsínugula stimpilstöngin hreyfist ekki eftir að ýtt hefur verið á virkjunarhnappinn á að farga áfyllta lyfjapennanum í nálarhelt ílát. **Ekki** á að reyna að endurnýta áfyllta lyfjapennann. Ekki á að endurtaka inndælinguna með öðrum áfylltum lyfjapenna. Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann til að fá aðstoð.

Notið ekki ef lyfið er skýjað eða inniheldur agnir, ef litur þess er annar en litlaus eða fölgul eða ef einhver hluti áfyllta lyfjapennans virðist skemmdur.

Ítarlegar leiðbeiningar um gjöf Tyenne með áfylltum lyfjapenna er að finna í fylgiseðlinum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1754/010
EU/1/23/1754/011
EU/1/23/1754/012

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Merck Serono S.A.
Chemin du Fenil, Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Sviss

mAbxience S.A.U.
Calle José Zabala 1040
Garin, B1619JNA, Buenos Aires
Argentína

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austurríki

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal útvega fræðsluefni fyrir ábendingar lyfsins, iktýki, sJIA, pJIA og GCA, sem dreift verður til allra lækna sem gert er ráð fyrir að ávísi/noti Tyenne og inniheldur eftirfarandi:

- Upplýsingar til læknis
- Upplýsingar til hjúkrunarfræðings
- Upplýsingar til sjúklings

Markaðsleyfishafi og yfirvöld í hverju landi verða að samþykkja innihald og uppsetningu á fræðsluefni ásamt áætlun um samskipti (þ.m.t. dreifingarleiðir) áður en fræðsluefninu er dreift.

Upplýsingar til læknis skulu innihalda eftirfarandi lykilþætti:

- Tilvísun í Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) (t.d. með tengli á vefsíður Lyfjastofnunar Evrópu)
- Útreikningar á skammtastærð (fyrir sjúklinga með iktýki, sJIA og pJIA), undirbúningur innrennslis og innrennslishraði
- Hætta á alvarlegum sýkingum
 - Lyfið má ekki gefa sjúklingum með virka sýkingu eða grun um sýkingu
 - Lyfið getur minnkað einkenni bráðar sýkingar og leitt til seinkunar á greiningu
- Hætta á eitúráhrifum á lifur
 - Gæta skal varúðar þegar íhugað er að hefja meðferð með tocilizúmabi hjá sjúklingum með gildi transamínasanna ALAT eða ASAT hækkuð í meira en 1,5 x efri mörk eðlilegra gilda. Ekki er ráðlagt að meðhöndla sjúklinga með gildi ALAT eða ASAT hækkuð í meira en 5 x efri mörk eðlilegra gilda.
 - Hjá sjúklingum með iktýki, risafrumuslagæðabólgu, pJIA eða sJIA á að mæla ALAT/ASAT á 4 til 8 vikna fresti fyrstu 6 mánuði meðferðar og síðan á 12 vikna fresti. Ráðlögðum breytingum á skömmtnun á grundvelli gilda transamínasa, þ.m.t. að hætta meðferð með tocilizúmabi, er lýst í kafla 4.2 í Samantekt á eiginleikum lyfs.
- Hætta á rofi í meltingarvegi sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um sarpbólgu eða sár í meltingarvegi
- Ítarlegar upplýsingar um hvernig tilkynna á alvarlegar aukaverkanir
- Upplýsingar til sjúklings (afhentar sjúklingi af heilbrigðisstarfsmanni)
- Leiðbeiningar um hvernig greina eigi átfrumuvirkjunarheilkenni hjá sjúklingum með sJIA
- Ráðleggingar um rof á meðferð hjá sJIA og pJIA sjúklingum

Upplýsingar til hjúkrunarfræðings skulu innihalda eftirfarandi lykilþætti:

- Hvernig komið er í veg fyrir læknisfræðilegar villur og viðbrögð við inndælingu/innrennslislistengdum viðbrögðum
 - Undirbúningur inndælingar/innrennslis
 - Innrennslishraði
- Eftirlit með sjúklingi og viðbrögðum við inndælingu/innrennslislistengdum viðbrögðum
- Ítarlegar upplýsingar um hvernig tilkynna á alvarlegar aukaverkanir

Upplýsingar til sjúkling skulu innihalda eftirfarandi lykilþætti:

- Fylgiseðil (með leiðbeiningum um notkun fyrir inndælingu undir húð) (t.d. með tengli á vefsíður Lyfjastofnunar Evrópu)
 - Varúðarkort sjúklings
 - til að vekja athygli á hættu á sýkingum sem geta orðið alvarlegar ef þær eru ekki meðhöndlaðar. Að auki geta fyrri sýkingar tekið sig upp aftur.
 - til að vekja athygli á að sjúklingar á Tyenne meðferð geta þróað með sér fylgikvilla sem heitir sarpbólga og getur orðið alvarleg ef hún er ekki meðhöndluð.
 - til að vekja athygli á að sjúklingar á Tyenne meðferð geta fengið alvarlegar lifrarskemmdir.
- Fylgst verður með sjúklingum með lifrarprófum. Sjúklingar eiga að tilkynna læknum tafarlaust ef vart verður við teikn eða einkenni eitúráhrifa á lifur, þ.m.t. þreytu, kviðverki eða gulu.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR HETTUGLAS (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Tyenne 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
tocilizúmab

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 80 mg af tocilizúmabi
1 hettuglas inniheldur 200 mg af tocilizúmabi
1 hettuglas inniheldur 400 mg af tocilizúmabi

3. HJÁLPAREFNI

L-arginín, L-histidín, L-mjólkursýra, natríumklóríð, E 433, E 507 og/eða E 524, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

80 mg/4 ml

1 hettuglas með 4 ml

4 hettuglós með 4 ml

200 mg/10 ml

1 hettuglas með 10 ml

4 hettuglós með 10 ml

400 mg/20 ml

1 hettuglas með 20 ml

4 hettuglós með 20 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til innrennslis í bláæð eftir þynningu

Þynnt lyfið á að nota tafarlaust

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Tyenne 20 mg/ml sæft þykkni
tocilizúmab
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

80 mg/4 ml
200 mg/10 ml
400 mg/20 ml

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA MEÐ ÁFYLLTRI SPRAUTU****1. HEITI LYFS**

Tyenne 162 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
tocilizúmab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 162 mg af tocilizúmabi

3. HJÁLPAREFNI

L-arginín, L-histidín, L-mjólkursýra, natríumklóríð, E 433, E 507 og/eða E 524, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

1 áfyllt sprauta

4 áfylltar sprautur

12 áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Áfylltar sprautur má geyma í eitt samfellt tímabil í allt að 14 daga við lægri hita en 30°C.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Dagsetning þegar tekið er úr kæli: / /

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1754/007

EU/1/23/1754/008

EU/1/23/1754/009

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tyenne 162 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Tyenne 162 mg stungulyf
tocilizúmab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

162 mg

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA MEÐ ÁFYLLTUM LYFJAPENNA (MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Tyenne 162 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
tocilizúmab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 162 mg af tocilizúmabi

3. HJÁLPAREFNI

L-arginín, L-histidín, L-mjólkursýra, natríumklóríð, E 433, E 507 og/eða E 524, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

1 áfylltur lyfjapenni

4 áfylltir lyfjapennar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Áfyllta lyfjapenna má geyma í eitt samfellt tímabil í allt að 14 daga við lægri hita en 30°C.

Geymið áfyllta lyfjapenna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Dagsetning þegar tekið er úr kæli : / /

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1754/010

EU/1/23/1754/011

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tyenne 162 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA MEÐ ÁFYLLTUM LYFJAPENNA (MEÐ BLUE-BOX) - Fjölpakkning****1. HEITI LYFS**

Tyenne 162 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
tocilizúmab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 162 mg af tocilizúmabi

3. HJÁLPAFENI

L-arginín, L-histidín, L-mjólkursýra, natríumklóríð, E 433, E 507 og/eða E 524, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
Fjölpakkning: 12 (3 pakkar með 4) áfylltir lyfjapennar.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa.
Áfyllta lyfjapenna má geyma í eitt samfelld tímabil í allt að 14 daga við lægri hita en 30°C.
Geymið áfyllta lyfjapenna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Dagsetning þegar tekið er úr kæli: / /

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1754/012

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tyenne 162 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA MEÐ ÁFYLLTUM LYFJAPENNA (ÁN BLUE-BOX) - Fjölpakkning****1. HEITI LYFS**

Tyenne 162 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
tocilizúmab

2. VIRK(T) EFNI

1 áfylltur lyfjapenni inniheldur 162 mg af tocilizúmabi

3. HJÁLPAEFNI

L-arginín, L-histidín, L-mjólkursýra, natríumklóríð, E 433, E 507 og/eða E 524, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
4 áfylltir lyfjapennar. Ekki má selja einingar úr fjölpakkningu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa.
Áfyllta lyfjapenna má geyma í eitt samfelld tímabil í allt að 14 daga við lægri hita en 30°C.
Geymið áfyllta lyfjapenna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Dagsetning þegar tekið er úr kæli: / /

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1754/012

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tyenne 162 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI FYRIR ÁFYLLTAN LYFJAPENNA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Tyenne 162 mg stungulyf
tocilizúmab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

162 mg

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Tyenne 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn tocilizúmab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þér er gefið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Auk þessa fylgiseðils færðu **varúðarkort** með áriðandi öryggisupplýsingum sem þú þarft að kynna þér áður en meðferð með Tyenne hefst og meðan á henni stendur.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Tyenne og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tyenne
3. Hvernig nota á Tyenne
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tyenne
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tyenne og við hverju það er notað

Tyenne inniheldur virka efnið tocilizúmab, en það er prótein sem myndað er af sérstökum frumum ónæmiskerfisins (einstofna mótefni) sem hamlar starfsemi sérstaks próteins (frumuboða) sem nefnist interleukín-6. Þetta prótein tekur þátt í bólguferlum líkamans og ef hömlun á því á sér stað getur það dregið úr bólgu í líkamanum. Tyenne stuðlar að því að draga úr einkennum á borð við verk og þrota í liðum og getur líka bætt getu til daglegra verka. Sýnt hefur verið fram á að Tyenne hægir á skemmdum á brjóski og beini í liðum af völdum sjúkdómsins og eykur færni til daglegra athafna.

- **Tyenne er notað til meðferðar hjá fullorðnum** með miðlungs mikla eða alvarlega **iktsýki** sem er sjálfsónæmissjúkdómur, þegar fyrri meðferðarúræði hafa ekki dugað. Tyenne er venjulega gefið samhliða metótrexati. Hins vegar er hægt að gefa Tyenne eitt og sér ef lækinn ákveður að metótrexat henti ekki.
- Tyenne má einnig nota til meðferðar hjá fullorðnum sem hafa ekki fengið áður metótrexat meðferð, ef þeir eru með alvarlega, virka og versnandi iktsýki.
- **Tyenne er notað til meðferðar hjá börnum með sJIA.** Tyenne er notað fyrir börn 2 ára og eldri með **virka fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum (systemic juvenile idiopathic arthritis; sJIA)**, bólgusjúkdóm sem veldur verkjum og þrota í einum eða fleiri liðum, ásamt hita og útbrotum. Tyenne er notað til að slá á einkenni sJIA og er hægt að gefa það ásamt metótrexati eða eitt sér.
- **Tyenne er notað til meðferðar hjá börnum með pJIA.** Tyenne er notað fyrir börn 2 ára og eldri með **virka fjölleiða barnaliðagigt af óþekktum orsökum (polyarticular juvenile idiopathic arthritis; pJIA)**, bólgusjúkdóm sem veldur verkjum og bólgu í einum eða fleiri

liðum. Tyenne er notað til að slá á einkenni pJIA og er hægt að gefa það ásamt metótrexati eða eitt sér.

- **Tyenne er notað til meðferðar hjá fullorðnum og börnum 2 ára og eldri með alvarlegt eða lífshættulegt cýtókínlosunarheilkenni (cytokine release syndrome, CRS), aukaverkun hjá sjúklingum sem fá meðferð með T-frumum sem tjá blendingsviðtaka fyrir mótefnavaka við tilteknum tegundum krabbameins.**
- **Tyenne er notað til meðferðar hjá fullorðnum** með COVID-19 sem fá altæka meðferð með barksterum og þurfa á súrefnisgjöf eða öndunarvél að halda.

2. Áður en byrjað er að nota Tyenne

Ekki má nota Tyenne

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tocilizúmabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með virka, alvarlega sýkingu.

Ef eitthvað af þessu á við um þig skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita áður en innrennslið er gefið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Tyenne.

- Ef þú finnur fyrir **ofnæmisviðbrögðum** á borð við þyngslum fyrir brjosti, önghljóði, alvarlegum svima eða sundli, þrota í vörum eða útbrotum á húð meðan á innrennsli stendur eða eftir það, skaltu **láta lækinn vita tafarlaust**.
- Ef þú ert með **sýkingu** af einhverju tagi, skammvinna eða langvinna, eða ef þú færð oft sýkingar. **Láttu lækinn strax vita** ef þér líður illa. Tyenne getur dregið úr hæfni líkamans til að veita viðnám gegn sýkingum og getur gert sýkingu sem fyrir er verri eða aukið líkur á að ný sýking komi fram.
- Ef þú hefur verið með **berkla** áttu að láta lækinn vita. Hann leitar að merkjum og einkennum um berkla áður en meðferð með Tyenne hefst. Láttu lækinn vita tafarlaust ef einkennum berkla (viðvarandi hósti, þyngdartap, deyfð, vægur hiti) eða aðrar sýkingar koma fram á meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð.
- Ef þú hefur verið með **sár í meltingarfærum** eða **sarpbólgu** áttu að láta lækinn vita. Einkenni geta verið kviðverkur og óskýrðar breytingar á hægðum, auk hita.
- Ef þú ert með **lifrarsjúkdóm** áttu að láta lækinn vita. Læknirinn gæti gert blóðrannsókn til að rannsaka lifrarstarfsemina áður en Tyenne er notað.
- **Ef sjúklingur hefur nýlega fengið bólusetningu** (fullorðinn eða barn) eða ráðgerir að fá bólusetningu á að láta lækinn vita. Allir sjúklingar, sérstaklega börn, eiga að hafa lokið öllum bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar áður en þeir hefja meðferð með Tyenne, nema áriðandi sé að hefja meðferð tafarlaust. Ákveðin bóluefni á ekki að nota meðan á meðferð með Tyenne stendur.
- Láttu lækinn vita ef þú ert með **krabbamein**. Læknirinn verður að taka ákvörðun um hvort þú megir samt fá Tyenne.

- Láttu lækinn vita ef þú ert með **áhættuþætti hjartasjúkdóma**, svo sem hækkaðan blóðþrýsting og hækkuð kólesterólgildi. Fylgjast þarf með þessum þáttum meðan þú færð Tylene.
- Ef þú ert með miðlungs mikla eða mikla **skerðingu á nýrnastarfsemi** mun lækinn fylgjast með þér.
- Ef þú ert með **viðvarandi höfuðverk**.

Læknirinn framkvæmir blóðrannsóknir áður en þú færð Tylene og á meðan meðferð stendur til að ganga úr skugga um hvort fjöldi hvítra blóðkorna og blóðflagna sé lítill eða lifrarensím séu há.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Tylene fyrir börn sem eru yngri en 2 ára.

Ef barn er með sögu um **átfrumuvirkjunarheilkenni** (virkjun og stjórnlaus fjölgun tiltekinna blóðfrumna) á að láta lækinn vita. Læknirinn þarf að meta hvort eftir sem áður sé óhætt að gefa Tylene.

Notkun annarra lyfja samhliða Tylene

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem þú notar eða hefur nýlega notað (eða barnið þitt, ef það er sjúklingurinn). Þar með talin eru lyf sem fengin eru án lyfseðils. Tylene getur haft áhrif á verkun sumra lyfja og skammt þeirra getur þurft að aðlagast. Ef þú ert að nota lyf sem innihalda einhver eftirfarandi virkra efna, **á að láta lækinn vita**:

- metýlprednisólón, dexametasón, notuð til að draga úr bólgu
- simvastatín eða atorvastatín, notuð til að lækka kólesterólgildi
- kalsíumgangaloka (eins og amlódípín), notað til meðferðar á of háum blóðþrýstingi
- teófyllín, notað til meðferðar á astma
- warfarín eða phenprocoumon, notuð sem blóðþynningarlyf
- fenýtóín, notað til meðferðar á krömpum
- cíklósporín, notað til bælingar á ónæmiskerfi við líffæraígræðslur
- benzódíazepín (eins og temazepam), notað til að létta á kvíða.

Varðandi bólusetningar, sjá kafla með varnaðarorðum hér að ofan.

Þar sem klínísk reynsla er ekki fyrir hendi er ekki mælt með notkun Tylene með öðrum líffræðilegum lyfjum sem notuð eru til meðferðar við íktsýki, sJIA eða pJIA.

Meðganga og brjóstagjöf

Tylene á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Hafðu samband við lækinn ef þú ert þunguð, getur verið þunguð eða áformar þungun.

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Stöðvaðu brjóstagjöf ef þú ert að fara á Tylene meðferð og ráðfærðu þig við lækinn. Láttu líða að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð lýkur þangað til að þú hefur brjóstagjöf. Ekki er vitað hvort Tylene berist í brjóstamjól.

Fyrirliggjandi gögn benda ekki til að þessi meðferð hafi áhrif á frjósemi.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli skaltu hvorki aka bifreið né nota vélar.

Tyenne inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 0,24 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum ml. Þetta jafngildir 0,012% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríum úr fæðu hjá fullorðnum. Tyenne er hins vegar þynnt í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) eða 4,5 mg/ml (4,5%) innrennslislausn. Þetta þarf að hafa í huga hjá sjúklingum sem eru á natríumskertu fæði.

Tyenne inniheldur pólýsorbát

Lyfið inniheldur 0,8 mg af pólýsorbati 80 í hverju 80 mg/4 ml hettuglasi, 2 mg af pólýsorbati 80 í hverju 200 mg/10 ml hettuglasi og 4 mg af pólýsorbati 80 í hverju 400 mg/20 ml hettuglasi, sem jafngildir 0,2 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú eða barnið er með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig nota á Tyenne

Ávísun lyfsins af lækni þínum er háð sérstökum takmörkunum.

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur þér Tyenne með **dreypi í bláæð**. Þau þynna lausnina, setja upp innrennslid og fylgjast með þér á meðan þú færð meðferðina og á eftir.

Fullorðnir sjúklingar með iktsýki

Venjulegur skammtur af Tyenne er 8 mg á hvert kg líkamsþyngdar. Það fer eftir svörum hvort læknirinn minnkar skammtinn í 4 mg/kg og eykur hann síðan aftur í 8 mg/kg þegar við á.

Fullorðnir fá Tyenne einu sinni á 4 vikna fresti með dreypi í bláæð (innrennslid í bláæð) á einni klukkustund.

Börn með sJIA (2 ára og eldri)

Venjulegur skammtur af Tyenne fer eftir þyngd þinni.

- Ef þú vegur minna en 30 kg: er skammturinn 12 mg á hvert kg líkamsþyngdar
 - Ef þú vegur 30 kg eða meira, er skammturinn 8 mg á hvert kg líkamsþyngdar
- Skammturinn er reiknaður út frá líkamsþyngd við hverja lyfjagjöf.

Börnum með sJIA er gefið Tyenne á 2 vikna fresti með dreypi í bláæð (innrennslid) á einni klukkustund.

Börn með pJIA (2 ára og eldri)

Venjulegur skammtur af Tyenne fer eftir þyngd þinni.

- Ef þú vegur minna en 30 kg: er skammturinn 10 mg á hvert kg líkamsþyngdar
- Ef þú vegur 30 kg eða meira, er skammturinn 8 mg á hvert kg líkamsþyngdar

Skammturinn er reiknaður út frá líkamsþyngd við hverja lyfjagjöf.

Börnum með pJIA er gefið Tyenne á 4 vikna fresti með dreypi í bláæð (innrennslid) á einni klukkustund.

Sjúklingar með CRS

Venjulegur skammtur af Tyenne er 8 mg á hvert kg líkamsþyngdar ef þú vegur 30 kg eða meira.

Skammturinn er 12 mg á hvert kg líkamsþyngdar ef þú vegur minna en 30 kg.

Gefa má Tyenne eitt sér eða ásamt barksterum.

Sjúklingar með COVID-19

Venjulegur skammtur af Tyenne er 8 mg á hvert kg líkamsþyngdar. Nauðsynlegt getur verið að gefa annan skammt.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þar sem læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur Tyenne er ólíklegt að þú fái of mikið.

Ef þú hefur áhyggjur skaltu samt tala við læknum.

Ef þú missir af Tyenne skammti

Þar sem lækni eða hjúkrunarfræðingur gefur Tyenne er ólíklegt að skammtur gleymist. Ef þú hefur áhyggjur skaltu samt tala við lækinn eða hjúkrunarfræðing.

Ef hætt er að nota Tyenne

Þú átt ekki að hætta að nota Tyenne án þess að ræða það fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur Tyenne valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir geta komið fram a.m.k. allt að 3 mánuðum eftir síðasta skammtinn af Tyenne.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir: látið lækni vita undir eins.

Þessar aukaverkanir eru algengar: þær geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

Ofnæmisviðbrögð meðan á innrennsli stendur eða eftir það:

- öndunarerfiðleikar, þyngsl fyrir brjosti eða yfirliðstilfinning
- útbrot, kláði, ofsakláði, þroti á vörum, tungu eða í andliti

Láttu lækinn vita **tafarlaust** ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Merki um alvarlegar sýkingar:

- hiti og hrollur
- blöðrur í munni eða á húð
- magaverkur

Merki og einkenni eitursýkinga á lifur

Þessar aukaverkanir geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- þreyta
- kviðverkur
- gula (gullitun húðar eða augna)

Láttu lækinn vita **eins fljótt og hægt** er ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Mjög algengar aukaverkanir:

Þessar aukaverkanir geta haft áhrif á fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- sýkingar í efri hluta öndunarvegna með dæmigerðum einkennum svo sem hósta, nefstíflu, nefrennsli, særindum í hálsi og höfuðverk
- há gildi blóðfitu (kólesteról gildi)

Algengar aukaverkanir:

Þessar aukaverkanir geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- lungnasýking (lungnabólga)
- ristill (herpes zoster)
- frunsur (áblástur á munni), blöðrur
- sýking á húð (húðbeðsbólga), stundum með hita og hrolli
- útbrot og kláði, ofsakláði
- ofnæmisviðbrögð
- augnsýking (tárubólga)
- höfuðverkur, sundl, hár blóðþrýstingur
- munnsár, magaverkur
- vökvæðun (bjúgur) á fótleggjum, þyngdaraukning

- hósti, mæði
- lækkun á fjölda hvíttra blóðkorna í blóðrannsóknnum (daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð)
- óeðlileg lifrarpróf (hækkun á transamínösum)
- aukning á gallrauða, sem kemur fram í blóðrannsóknnum
- lítil þéttni fíbrínógens í blóði (prótein sem tekur þátt í blóðstorknun)

Sjaldgæfar aukaverkanir:

Þessar aukaverkanir geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- ristilsarþbólga (hiti, ógleði, niðurgangur, hægðatregða, magaverkur)
- rauð, þrútin (bólgin) svæði í munni
- há gildi blóðfitu (þríglýseríðar)
- magasár
- nýrnasteinar
- of lítil virkni skjaldkirtils.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir:

Þessar aukaverkanir geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Stevens-Johnson heilkenni (útbrot, sem geta leitt til alvarlegrar blóðrumyndunar og flögnunar húðar)
- banvæn ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmi [banvænt])
- bólga í lifur (lifrabólga), gula

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir:

Þessar aukaverkanir geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

- lág blóðgildi fyrir hvítar blóðfrumur, rauðar blóðfrumur og blóðflögur
- lifrabilun

Börn með sJIA

Almennt eru aukaverkanir hjá sjúklingum með sJIA svipaðar og hjá fullorðnum með iktsýki. Sumar aukaverkanir koma fyrir oft: bólgur í nefi og hálsi, niðurgangur, fækkun hvíttra blóðkorna, hækkuð gildi lifrarensíma.

Börn með pJIA

Almennt eru aukaverkanir hjá sjúklingum með pJIA svipaðar og hjá fullorðnum með iktsýki. Sumar aukaverkanir koma fyrir oft: bólgur í nefi og hálsi, höfuðverkur, ógleði og fækkun hvíttra blóðkorna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tyenne

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni.

Geymið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tyenne inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tocilizúmab.
Hvert 4 ml hettuglas inniheldur 80 mg af tocilizúmabi (20 mg/ml).

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 200 mg af tocilizúmabi (20 mg/ml).

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 400 mg af tocilizúmabi (20 mg/ml).

- Önnur innihaldsefni eru L-arginín, L-histidín, L-mjólkursýra, pólýsorbit 80 (E 433), saltsýra (E 507) og/eða natríumhýdroxíð (E 524), vatn fyrir stungulyf.

Varðandi natríum og pólýsorbit 80, sjá kafla 2 „Tyenne inniheldur natríum“ og „Tyenne inniheldur pólýsorbit 80“ hér að ofan.

Lýsing á útliti Tyenne og pakkningastærðir

Tyenne er innrennslisþykkni, lausn. Þykknið er tær og litlaus eða fölgulur vökvi.

Tyenne er fáanlegt í hettuglösum með 4 ml, 10 ml og 20 ml innrennslisþykkni, lausn. Hver pakkning inniheldur 1 eða 4 hettuglös. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Þýskaland

Framleiðandi

Fresenius Kabi Austria GmbH

Hafnerstrasse 36

8055 Graz

Austurríki

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um þynningu fyrir lyfjagjöf

Stungulyf á að skoða með berum augum fyrir gjöf í leit að ögnum eða upplitun. Ekki á að þynna aðrar lausnir en þær sem eru tærar og litlausar eða fölgular og lausar við sýnilegar agnir. Nota á sæfða nál og sprautu til að blanda Tyenne.

Fullorðnir sjúklingar með iktsýki, COVID-19 eða CRS (≥ 30 kg)

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) eða 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 100 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af Tyenne þykkni sem þarf í skammt sjúklings, að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af Tyenne þykkni (**0,4 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 100 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 100 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

Notkun handa börnum

Sjúklingar með sJIA, pJIA eða CRS ≥ 30 kg

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) eða 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 100 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af Tyenne þykkni sem þarf í skammt sjúklings, að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af Tyenne þykkni (**0,4 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 100 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 100 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

Sjúklingar með sJIA eða CRS < 30 kg

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) eða 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 50 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af Tyenne þykkni sem þarf í skammt sjúklings að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af Tyenne þykkni (**0,6 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 50 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 50 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

Sjúklingar með pJIA < 30 kg

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) eða 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 50 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af Tyenne þykkni sem þarf í skammt sjúklings að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af Tyenne þykkni (**0,5 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 50 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 50 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

Tyenne er eingöngu einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Tyenne 162 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu tocilizúmab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Auk þessa fylgiseðils færðu **varúðarkort** með áriðandi öryggisupplýsingum sem þú þarft að kynna þér áður en meðferð með Tyenne hefst og meðan á henni stendur.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tyenne og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tyenne
3. Hvernig nota á Tyenne
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tyenne
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tyenne og við hverju það er notað

Tyenne inniheldur virka efnið tocilizúmab, en það er prótein sem myndað er af sérstökum frumum ónæmiskerfisins (einstofna mótefni) sem hamlar starfsemi sérstaks próteins (frumuboða) sem nefnist interleukín-6. Þetta prótein tekur þátt í bólguferlum líkamans og ef hömlun á því á sér stað getur það dregið úr bólgu í líkamanum. Tyenne er notað til meðferðar:

- **hjá fullorðnum með miðlungs mikla eða alvarlega iktsýki** sem er sjálfsónæmissjúkdómur, þegar fyrri meðferðarúræði hafa ekki dugað.
- **hjá fullorðnum með alvarlega, virka og versnandi iktsýki**, sem hafa ekki fengið áður metótrexat meðferð.

Tyenne stuðlar að því að draga úr einkennum iktsýki á borð við verk og þrota í liðum og getur líka bætt getu til daglegra verka. Sýnt hefur verið fram á að Tyenne hægir á skemmdum á brjóski og beini í liðum af völdum sjúkdómsins og eykur færni til daglegra athafna.

Tyenne er yfirleitt gefið ásamt öðru lyfi við iktsýki sem nefnist metótrexat. Þó er hægt að gefa Tyenne eitt sér ef lækinn ákveður að metótrexat eigi ekki við.

- **hjá fullorðnum með æðasjúkdóm sem nefnist risafrumuslagæðabólga** og stafar af bólgu í stærstu slagæðum líkamans, einkum þeim sem flytja blóð til höfuðs og háls. Meðal einkenna eru höfuðverkur, þreyta og verkur í kjálka. Meðal afleiðinga eru heilablóðfall og blindi.

Tyenne getur dregið úr verk og þrota í slagæðum og bláæðum í höfði, hálsi og handleggjum.

Risafrumuslagæðabólga er oft meðhöndluð með lyfjum sem nefnast sterar. Þeir verka yfirleitt á sjúkdóminn, en geta haft aukaverkanir ef þeir eru notaðir í stórum skömmtum í langan tíma. Ef dregið er úr steraskömmtum getur risafrumuslagæðabólga blossað upp á ný. Með því að bæta Tyenne við meðferðina er hægt að stytta þann tíma sem sterar eru notaðir en ná samt stjórn á sjúkdómnum.

- **hjá börnum og unglingum, 1 árs og eldri, við virkri fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum (sJIA),** bólugsjúkdóm sem veldur verkjum og þrota í einum eða fleiri liðum ásamt hita og útbrotum.

Tyenne er notað til að draga úr einkennum sJIA. Hægt er að nota lyfið eitt sér eða ásamt metótrexati.

- **hjá börnum og unglingum, 2 ára og eldri, við virkri fjölliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum (pJIA).** Það er bólugsjúkdómur sem veldur verkjum og þrota í einum eða fleiri liðum.

Tyenne er notað til að draga úr einkennum pJIA. Hægt er að nota lyfið eitt sér eða ásamt metótrexati.

2. Áður en byrjað er að nota Tyenne

Ekki má nota Tyenne

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tocilizúmabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) hjá þér eða barni í þinni umsjá.
- ef þú eða barn sem þú annast ert með virka, alvarlega sýkingu.

Ef eitthvað af þessu á við um þig skaltu láta lækinn vita og ekki nota Tyenne.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tyenne er notað.

- Ef þú finnur fyrir **ofnæmisviðbrögðum** á borð við þyngslum fyrir brjósti, önghljóði, alvarlegum svima eða sundli, þrota í vörum, tungu eða andliti eða kláða, ofsakláða eða útbrotum á húð meðan á inndælingu stendur eða eftir hana, skaltu **láta lækinn vita tafarlaust**.
- Ef þú hefur fundið fyrir einhverjum einkennum ofnæmisviðbragða eftir gjöf Tyenne skalt þú ekki nota næsta skammt fyrr en þú hefur látið lækinn vita OG lækinn hefur sagt þér að nota næsta skammt.
- Ef þú ert með **sýkingu** af einhverju tagi, skammvinna eða langvinna, eða ef þú færð oft sýkingar. **Láttu lækinn strax vita** ef þér líður illa. Tyenne getur dregið úr hæfni líkamans til að veita viðnám gegn sýkingum og getur gert sýkingu sem fyrir er verri eða aukið líkur á að ný sýking komi fram.
- Ef þú hefur verið með **berkla** áttu að láta lækinn vita. Hann leitar að merkjum og einkennum um berkla áður en meðferð með Tyenne hefst. Láttu lækinn vita tafarlaust ef einkenni berkla (viðvarandi hósti, þyngdartap, deyfð, vægur hiti) eða aðrar sýkingar koma fram á meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð.
- Ef þú hefur verið með **sár í meltingarfærum** eða **sarþbólgu** áttu að láta lækinn vita. Einkenni geta verið kviðverkur og óskýrðar breytingar á hægðum, auk hita.
- Ef þú ert með **lifrarsjúkdóm** áttu að láta lækinn vita. Læknirinn gæti gert blóðrannsókn til að rannsaka lifrarstarfsemina áður en Tyenne er notað.

- **Ef sjúklingur hefur nýlega fengið bólusetningu** eða ráðgerir að fá bólusetningu á að láta lækinn vita. Allir sjúklingar eiga að hafa lokið öllum bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar áður en þeir hefja meðferð með Tylene. Ákveðin bóluefni á ekki að nota meðan á meðferð með Tylene stendur.
- Láttu lækinn vita ef þú ert með **krabbamein**. Læknirinn verður að taka ákvörðun um hvort þú megir samt fá Tylene.
- Láttu lækinn vita ef þú ert með **áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma**, svo sem hækkaðan blóðþrýsting og hækkuð kólesterólgildi. Fylgjast þarf með þessum þáttum meðan þú færð Tylene.
- Ef þú ert með miðlungs mikla eða mikla **skerðingu á nýrnastarfsemi** mun læknirinn fylgjast með þér.
- Ef þú ert með **viðvarandi höfuðverk**.

Læknirinn framkvæmir blóðrannsóknir áður en þú færð Tylene og meðan á meðferð stendur til að ganga úr skugga um hvort fjöldi hvíttra blóðkorna eða blóðflagna sé lítill eða lifrarensím séu há.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Tylene áfylltri sprautu fyrir börn yngri en 1 árs.

Ekki má gefa börnum með SJIA (fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum) Tylene ef þau vega minna en 10 kg.

Ef barn hefur sögu um **átfrumuvirkjunarheilkenni** (virkjun og stjórnlaus fjölgun tiltekinna blóðfrumna) á að láta lækinn vita. Læknirinn mun ákveða hvort barnið má samt sem áður fá Tylene.

Notkun annarra lyfja samhliða Tylene

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð. Tylene getur haft áhrif á verkun sumra lyfja og skammt þeirra getur þurft að aðlaga. Ef þú ert að nota lyf sem innihalda einhver eftirfarandi virkra efna, **láttu lækinn vita**:

- metýlprednisólón, dexametasón, notuð til að draga úr bólgu
- simvastatín eða atorvastatín, notuð til að lækka kólesterólgildi
- kalsíumgangaloka (eins og amlódípín), notað til meðferðar við of háum blóðþrýstingi
- teófyllín, notað til meðferðar við astma
- warfarín eða phenprocoumon, notuð sem blóðþynningarlyf
- fenýtóín, notað til meðferðar við krömpum
- cíklósporín, notað til bælingar á ónæmiskerfi við líffæraígræðslur
- benzódíazepín (eins og temazepam), notað til að létta á kvíða

Varðandi bólusetningar, sjá kafla með varnaðarorðum hér að ofan.

Þar sem klínísk reynsla er ekki fyrir hendi er ekki mælt með notkun Tylene með öðrum líftæknilyfjum sem notuð eru til meðferðar við iktsýki, fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum, fjölkiða barnaliðagigt af óþekktum orsökum eða risafrumuslagæðabólgu.

Meðganga og brjóstgjöf

Tylene á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Hafðu samband við lækinn ef þú ert þunguð, gætir verið þunguð eða áformar þungun.

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Hættu brjóstagjöf ef þú átt að fá meðferð með Tylene og ráðfærðu þig við lækinn. Láttu líða að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð lýkur þangað til að þú hefur brjóstagjöf. Ekki er vitað hvort Tylene berist í brjóstamjól.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli skaltu hvorki aka bifreið né nota vélar.

Tylene inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,9 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Tylene inniheldur pólýsorbát 80

Lyfið inniheldur 0,18 mg af pólýsorbati 80 í hverri 162 mg/0,9 mg sprautu sem jafngildir 0,2 mg/ml. Pólýsorbót getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú eða barnið er með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig nota á Tylene

Notið lyfið alltaf eins og lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Læknir með reynslu í greiningu og meðferð iktsýki, fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum, fjölleiða barnaliðagigt af óþekktum orsökum eða risafrumuslagæðabólgu á að ávísa meðferðinni og hefja hana.

Fullorðnir sjúklingar með iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna sjúklinga með iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu er 162 mg (innihald einnar áfylltrar sprautu) gefið undir húð einu sinni í viku.

Börn og unglingar með sJIA (1 árs og eldri)

Venjulegur skammtur af Tylene fer eftir líkamsþyngd sjúklingsins.

- Ef sjúklingurinn vegur **minna en 30 kg**: skammturinn er 162 mg (innihald 1 áfylltrar sprautu) á 2 vikna fresti
- Ef sjúklingurinn vegur **30 kg eða meira**: skammturinn er 162 mg (innihald 1 áfylltrar sprautu) vikulega

Börn og unglingar með pJIA (2 ára og eldri)

Venjulegur skammtur af Tylene fer eftir líkamsþyngd sjúklingsins.

- Ef sjúklingurinn vegur **minna en 30 kg**: skammturinn er 162 mg (innihald 1 áfylltrar sprautu) á 3 vikna fresti
- Ef sjúklingurinn vegur **30 kg eða meira**: skammturinn er 162 mg (innihald 1 áfylltrar sprautu) á 2 vikna fresti.

Tylene er gefið með inndælingu undir húð. Í upphafi geta lækinn eða hjúkrunarfræðingur sprautað þig með Tylene. Læknirinn gæti hins vegar ákveðið að þú getir sprautað þig með Tylene. Ef til þess kemur munt þú fá fræðslu um hvernig þú átt að sprauta þig með Tylene. Foreldrar og umönnunaraðilar munu fá þjálfun í að sprauta sjúklinga sem ekki geta sprautað sig sjálfir, svo sem börn, með Tylene.

Ræddu við lækinn ef spurningar vakna um hvernig þú átt að sprauta þig eða barn sem þú annast. Ítarlegar leiðbeiningar um lyfjagjöfina eru aftast í fylgiseðlinum.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þar sem Tylene er gefið úr einni áfylltri sprautu er ólíklegt að þú fái of mikið. Ef þú hefur áhyggjur skaltu samt tala við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Ef fullorðinn sjúklingur með iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu eða barn eða unglingur með sJIA missir af eða gleymir skammti er mjög mikilvægt að nota Tyenne nákvæmlega eins og lækningin hefur mælt fyrir um. Fylgstu með hvenær á að gefa næsta skammt.

- Ef dregst að gefa vikulegan skammt í minna en 7 daga á að gefa hann næsta dag sem áætlað var að gefa skammt.
- Ef dregst að gefa skammt sem gefa á á 2 vikna fresti í minna en 7 daga á að gefa hann um leið og munað er eftir því og síðan gefa næsta skammt á venjulegum áætluðum tíma.
- Ef dregst að gefa skammt í meira en 7 daga, eða ef ekki er víst hvenær á að gefa Tyenne, á að hafa samband við lækni eða lyfjafræðing.

Ef barn eða unglingur með pJIA missir af eða gleymir skammti

Mjög mikilvægt er að nota Tyenne nákvæmlega eins og lækningin hefur mælt fyrir um. Fylgstu með hvenær á að gefa næsta skammt.

- Ef dregst að gefa skammt í minna en 7 daga á að gefa hann um leið og munað er eftir því og síðan gefa næsta skammt á venjulegum áætluðum tíma.
- Ef dregst að gefa skammt í meira en 7 daga, eða ef ekki er víst hvenær á að gefa Tyenne, á að hafa samband við lækni eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota Tyenne

Þú átt ekki að hætta að nota Tyenne án þess að ræða það fyrst við lækningu.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir geta komið fram a.m.k. allt að 3 mánuðum eftir síðasta skammtinn af Tyenne.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir: látið lækni vita undir eins.

Þessar aukaverkanir eru algengar: þær geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

Ofnæmisviðbrögð meðan á inndælingu stendur eða eftir hana:

- öndunarerfiðleikar, þyngsl fyrir brjósti eða yfirliðstilfinning
- útbrot, kláði, ofsakláði, þroti á vörum, tungu eða í andliti

Láttu lækningu vita **tafarlaust** ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Merki um alvarlegar sýkingar:

- hiti og hrollur
- blöðrur í munni eða á húð
- magaverkur

Merki og einkenni eiturskrifa á lifur

Geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- þreyta
- kviðverkur
- gula (gullitun húðar eða augna)

Láttu lækningu vita **eins fljótt og hægt** er ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Mjög algengar aukaverkanir:

Geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- sýkingar í efri hluta öndunarvegna með dæmigerðum einkennum svo sem hósta, nefstíflu, nefrennsli, særindum í hálsi og höfuðverk

- há gildi blóðfitu (kólesterólgildi)
- viðbrögð á stungustað.

Algengar aukaverkanir:

Geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- lungnasýking (lungnabólga)
- ristill (herpes zoster)
- frunsur (áblástur á munni), blöðrur
- sýking á húð (húðbeðsbólga), stundum með hita og hrolli
- útbrot og kláði, ofsakláði
- ofnæmisviðbrögð
- augnsýking (tárubólga)
- höfuðverkur, sundl, hár blóðþrýstingur
- munnsár, magaverkur
- vökvasöfnun (bjúgur) á fótleggjum, þyngdaraukning
- hósti, mæði
- lítill fjöldi hvítra blóðkorna í blóðrannsóknun (daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð)
- óeðlileg lifrarpróf (hækkun á transamínösum)
- aukning á gallrauða, sem kemur fram í blóðrannsóknun
- lítill þéttni fibrínógens í blóði (prótein sem tekur þátt í blóðstorknun).

Sjaldgæfar aukaverkanir:

Geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- ristilsarþbólga (hiti, ógleði, niðurgangur, hægðatregða, magaverkur)
- rauð, þrútin (bólgin) svæði í munni
- há gildi blóðfitu (þríglýseríðar)
- magasár
- nýrnasteinar
- of lítill virkni skjaldkirtils.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir:

Geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Stevens-Johnson heilkenni (útbrot, sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og flögnunar húðar)
- banvæn ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmi [banvænt])
- bólga í lifur (lifrabólga), gula

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir:

Geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

- lítill fjöldi hvítra blóðfrumna, rauðra blóðkorna og blóðflagna í blóðsýnum
- lifrabilun

Viðbótaraukaverkanir hjá börnum og unglingum með sJIA eða pJIA

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum með sJIA eða pJIA eru yfirleitt svipaðar því sem sést hjá fullorðnum. Sumar aukaverkanir eru algengari hjá börnum og unglingum: bólga í nefi og hálsi, höfuðverkur, ógleði og minni fjöldi hvítra blóðfrumna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tyenne

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á áfylltu sprautunni og á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltar sprautur í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Áfyllta sprautu má geyma við stofuhita (allt að 30°C) í eitt samfelld tímabil í allt að 14 daga. Áfylltu sprauturnar eiga að vera varðar gegn ljósi og fargað ef þær eru ekki notaðar innan 14 daga tímabilsins við stofuhita (allt að 30°C) eða innan upprunalegu fyrningardagsetningarinnar, hvort sem er fyrr.

Notið ekki ef lyfið er skýjað eða inniheldur agnir, ef litur þess er annar en litlaus eða fölgul eða ef einhver hluti áfylltu sprautunnar virðist skemmdur.

Ekki má hrista sprautuna.

Eftir að hettan hefur verið tekin af verður að hefja inndælingu tafarlaust til að koma í veg fyrir að lyfið þorni og nálin stíflist. Ef áfyllta sprautan er ekki notuð tafarlaust eftir að hettan er tekin af verður að farga henni í nálarhelt ílát og nota nýja áfyllta sprautu.

Ef ekki er hægt að þrýsta stimplinum niður eftir að nálinni hefur verið stungið inn þarf að fleygja áfylltu sprautunni í nálarhelt ílát og nota nýja áfyllta sprautu.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tyenne inniheldur

Virka innihaldsefnið er tocilizúmab.

- Hver áfyllt sprauta inniheldur 162 mg af tocilizúmabi í 0,9 ml.

Önnur innihaldsefni eru L-arginín, L-histidín, L-mjólkursýra, natríumklóríð, pólýsorbit 80 (E 433), saltsýra (E 507) og/eða natríumhýdroxíð (E 524), vatn fyrir stungulyf. Varðandi natríum og pólýsorbit 80, sjá kafla 2 „Tyenne inniheldur natríum“ og „Tyenne inniheldur pólýsorbit 80“ hér að ofan.

Lýsing á útliti Tyenne og pakkingastærðir

Tyenne er stungulyf, lausn. Lausnin er tær og litlaus eða fölgul.

Tyenne er í 0,9 ml áfylltum sprautum sem innihalda 162 mg af tocilizúmab stungulyfi, lausn.

Hver pakking inniheldur 1, 4 eða 12 áfylltar sprautur. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austurríki

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annarsstaðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Notkunarleiðbeiningar

Lesið notkunarleiðbeiningarnar áður en notkun Tyenne áfylltu sprautunnar hefst og í hvert skipti sem nýr skammtur er sóttur.

Mikilvægar upplýsingar

- Lesið fylgiseðilinn sem fylgir Tyenne áfylltu sprautunni til að fá mikilvægar upplýsingar áður en notkun lyfsins hefst.
- Ekki nota áfylltu sprautuna í fyrsta skipti nema lækningin hafi sýnt þér eða umönnunaraðila rétta aðferð við notkun hennar. Gættu að því að sprautan er í opnum plastbakka.
- Einstaklingar sem eru blindir eða með vandamál tengd sjón eiga ekki að nota Tyenne áfyllta sprautu án aðstoðar frá aðila sem hefur fengið þjálfun í að nota Tyenne áfyllta sprautu.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.

Geymsla á Tyenne áfylltum sprautum

- Geymið áfylltu sprautuna í upprunalegum umbúðum í kæli við 2°C-8°C.
- Geymið áfylltu sprautuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Geymið áfylltu sprautuna þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Tyenne **má ekki** frjósa.

Ekki má nota Tyenne áfyllta sprautu sem hefur frosið eða verið skilin eftir í sólarljósi því það getur valdið veikindum.

Notkun Tyenne áfylltrar sprautu

- Sprautið Tyenne alltaf með aðferðinni sem lækningin hefur kennt.
- Tyenne áfyllt sprautu inniheldur einn stakan skammt (einnota).

Ekki má deila Tyenne áfylltu sprautunni með öðrum. Þú gætir smitað eða fengið smit frá öðrum.

- Tyenne áfyllt sprautu er með glærri nálarhlíf sem hylur nálina eftir að inndælingu er lokið.

Ekki má nota áfylltu sprautuna ef askjan hefur verið opnuð eða er skemmd.

Ekki má nota áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið á hart yfirborð.

Áfyllta sprautan getur verið brotin jafnvel þó það sjáist ekki.

Ekki má fjarlægja nálarhettuna af áfylltu sprautunni fyrr en þú ert tilbúin/tilbúinn að sprautu.

Ekki má reyna að endurnýta áfylltu sprautuna því það getur valdið sýkingu.

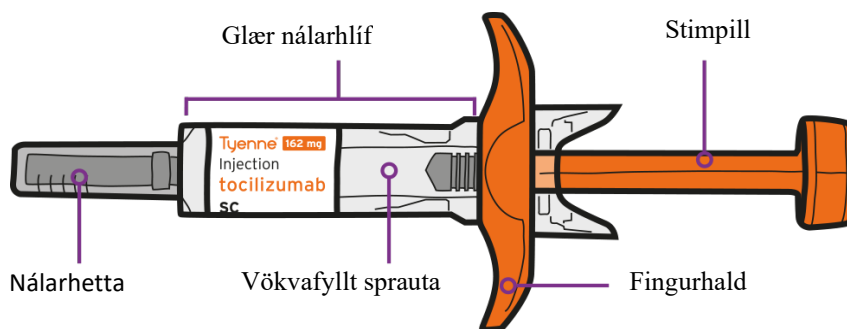
Ferðalög með Tyenne áfyllta sprautu

- Ef nauðsyn krefur, t.d. á ferðalögum, má geyma Tyenne áfyllta sprautu við stofuhita (allt að 30°C) í allt að 14 daga.
- Fargið Tyenne sem hefur verið geymt við stofuhita (allt að 30°C) og ekki notað innan 14 daga.
- Þegar ferðast er með flugi á alltaf að fá upplýsingar hjá flugfélaginu og lækningum varðandi að hafa sprautulyf meðferðis. Hafið ávallt Tyenne í handfarangrinum vegna þess að farangursrými flugvélarinnar getur verið mjög kalt og Tyenne gæti frosið.

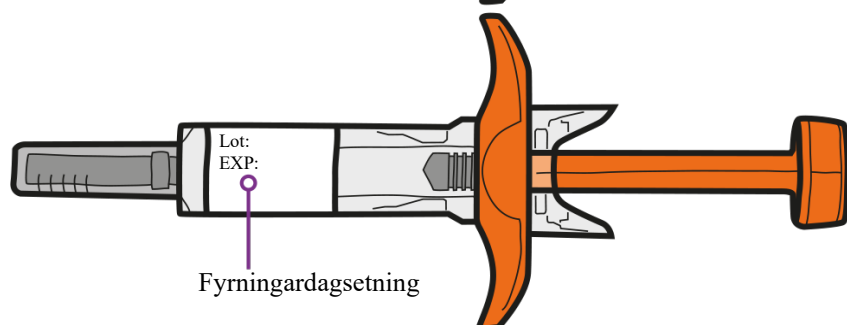
Tyenne áfyllt sprauta

Fyrir notkun

Framhlið

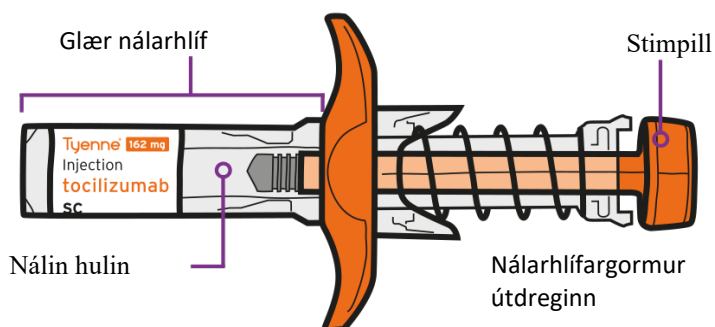


Bakhlið



Eftir notkun

Síðuhlið



Mynd A

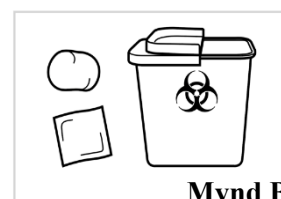
Ekki reyna að virkja glæru nálarhlífina fyrir inndælingu.

SKREF 1: Undirbúningur fyrir inndælingu

1.1 Undirbúið hreinan, sléttan, vel upplýstan flöt, eins og borðplötu.

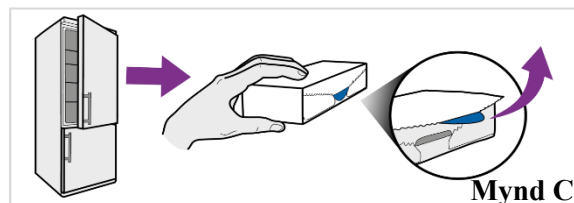
1.2 Nauðsynleg áhöld (mynd B):

- 1 sprittklútur til að hreinsa flötinn með fyrir inndælingu
- 1 dauðhreinsaður bómullarhnoðri eða grisja til að nota eftir inndælingu
- 1 nálabox til að farga nálarhettum og notuðum sprautum á öruggan hátt (sjá SKREF 7 „Förgun áfylltrar sprautu eftir notkun”).



Mynd B

1.3 Takið Tyenne öskjuna úr kæli og opnið hana (**mynd C**).



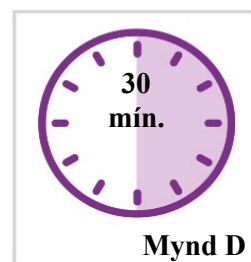
1.4 Takið plastbakkann með Tyenne úr öskjunni:

Leggið plastbakkann með áfylltu sprautunni á hreint og slétt yfirborðið.

1.5 Látið áfylltu sprautuna í plastbakkanum vera í herbergishita í a.m.k. 30 mínútur svo hún nái herbergishita fyrir notkun (**mynd D**). Það getur valdið óþægindum í inndælingu ef lausnin er köld og erfitt getur verið að þrýsta stimplinum niður.

Ekki hraða hitaferlinu á nokkurn hátt, t.d. í örbylgjuofni, í heitu vatni eða í sólarljósi.

Ekki fjarlægja nálarhettuna á meðan Tyenne áfyllta sprautan nær herbergishita.



1.6 Undirbúið og athugið skráningu fyrri stungustaða. Það hjálpar við að velja viðeigandi stungustað fyrir þessa inndælingu (sjá **SKREF 8 “Skráning inndælinga”**).

SKREF 2: Þvoið hendur

2.1 Þvoið hendur vandlega með sápu og vatni og þurrkið með hreinu handklæði (**mynd E**).

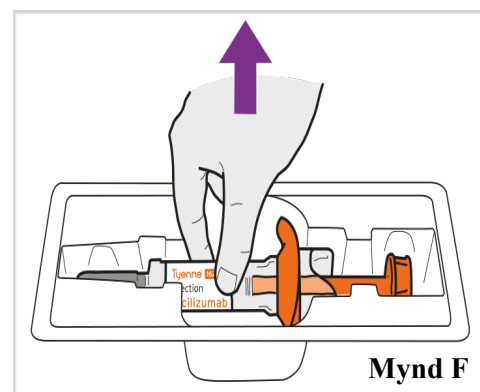


SKREF 3: Skoðið sprautuna

Takið Tyenne áfylltu sprautuna úr plastbakkanum

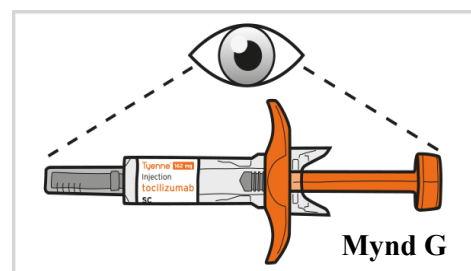
- Takið um miðja glæru nálarhlífina með tveimur fingrum.
- Lyftið áfylltu sprautunni beint upp úr bakkanum (**mynd F**).

Ekki halda um stimpilinn eða nálarhettuna þegar áfyllta sprautan er tekin upp. Ef það er gert getur það skemmt áfylltu sprautuna eða virkjað glæru nálarhlífina.

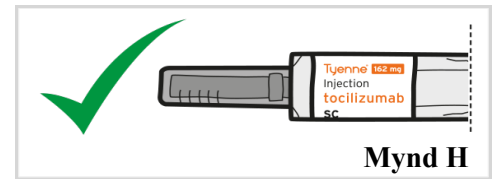


3.1 Skoðið áfylltu sprautuna til að vera viss um að:

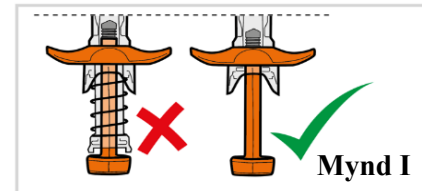
- áfyllta sprautan, glæra nálarhlífin og nálarhettan séu ekki brotin eða skemmd (**mynd G**).



- nálarhettan sé tryggilega fest (**mynd H**).



- nálarhlífagormurinn sé ekki útdreginn (**mynd I**)

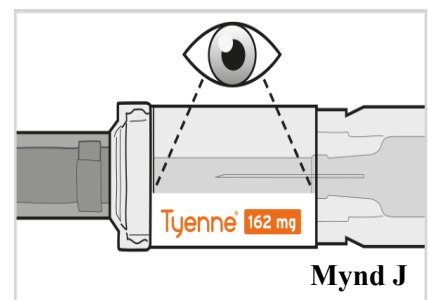


Ekki nota sprautuna ef einhver merki eru á henni um skemmdir. Hafið tafarlaust samband við lækinn eða lyfjafræðing ef sprautan er skemmd og fargið henni í nálaboxið (sjá **SKREF 7 “Förgun áfylltrar sprautu eftir notkun”**).

3.2 Skoðið vökvann í glæra glugganum á sprautunni til að vera viss um:

- að lausnin sé tær og litlaus eða fölgul og laus við agnir og flygsur (**mynd J**).

Ekki nota áfylltu sprautuna ef lausnin er skýjuð, upplituð, inniheldur agnir eða flygsur eða sýnir einhver merki um að vera skemmd. Hafið tafarlaust samband við lækinn eða lyfjafræðing og fargið sprautunni í nálabox ef lausnin er skýjuð, upplituð, inniheldur agnir eða flygsur (sjá **SKREF 7 “Förgun áfylltrar sprautu eftir notkun”**).



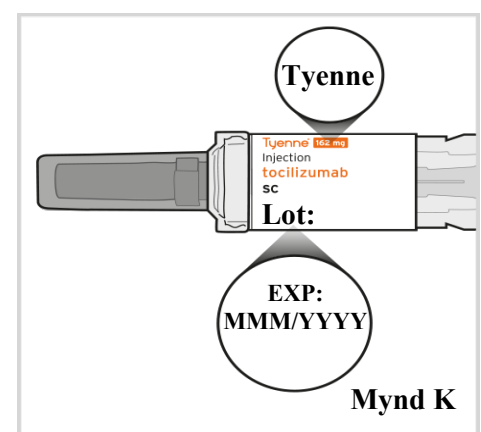
3.3 Skoðið merkimiðann á áfylltu sprautunni til að vera viss um:

- að nafnið á áfylltu sprautunni sé Tyenno (**mynd K**).
- að fyrningardagsetningin (EXP:) á áfylltu sprautunni sé ekki liðin (**mynd K**).

Ekki nota áfylltu sprautuna ef:

- nafnið á áfylltu sprautunni er ekki Tyenno.
- komið er fram yfir fyrningardagsetninguna á áfylltu sprautunni.

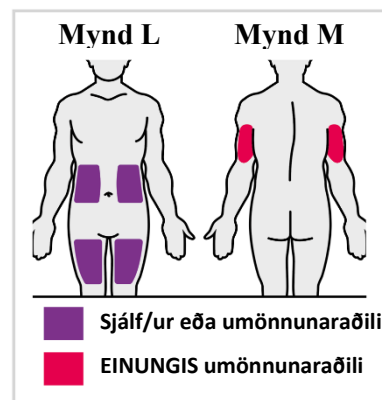
Ef það stendur ekki Tyenno á merkimiðanum eða ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna á að hafa tafarlaust samband við lækinn eða lyfjafræðing og farga áfylltu sprautunni í nálaboxið (sjá **SKREF 7 “Förgun sprautu”**).



SKREF 4: Stungustaðurinn valinn

4.1 Veljið stungustað (**mynd L**):

- framan á lærum eða
- kvið (neðarlega á kvið) að undanskildu 5 cm svæði í kringum naflann.
- Ef umönnunaraðili sprautar, má velja svæði aftan á upphandleggjum (**mynd M**).



Ekki velja upphandleggi ef þú sprautar þig sjálf/sjálfur. Einungis á að velja svæði samkvæmt leiðbeiningum.

4.2 Veljið nýjan stungustað (a.m.k. 3 cm frá svæðinu sem sprautað var síðast) fyrir hverja inndælingu til að draga úr roða, ertingu eða öðrum húðvandamálum.

Ekki sprauta þig á svæði þar sem húðin er viðkvæm (aum), marin, rauð, hörð, örótt eða þar sem er húðslit, fæðingarblettir eða húðflúr.

Ef þú ert með sóra á **ekki** að sprauta á svæði þar sem er sár eða blettir sem eru rauðir, þykkir, upphleyptir eða með hrúðri..

SKREF 5: Stungusvæðið hreinsað

- 5.1 Hreinsið stungusvæðið með sprittklút með hringhreyfingu (**mynd N**). Látið húðina þorna fyrir inndælinguna. Ekki blása á eða snerta stungusvæðið eftir að það hefur verið hreinsað.



SKREF 6: Inndælingin

6.1 Fjarlægið nálarhettuna

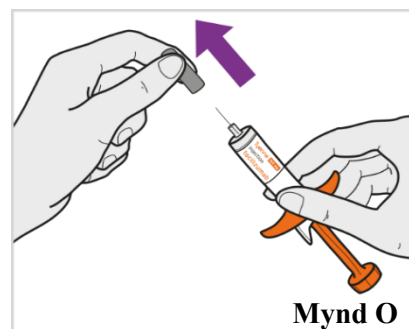
- Haldið með annarri hendi um glæru nálarhlífina á áfylltu sprautunni (**mynd O**).
- Fjarlægið nálarhettuna með hinnri höndinni með því að toga hettuna beint af (**mynd O**).

Ekki halda um stimpilinn þegar nálarhettan er fjarlægð.

Ef þú getur ekki fjarlægð nálarhettuna skaltu biðja umönnunaraðila um aðstoð eða hafa samband við lækinn.

- Fargið nálarhettunni í nálaboxið.

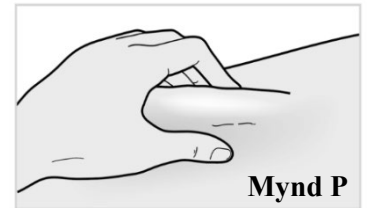
Þú gætir séð dropa á enda nálarinnar. Það er eðlilegt og hefur ekki áhrif á skammtinn.



Ekki snerta nálina eða láta hana snerta eitthvað eftir að nálarhettan hefur verið fjarlægð því það getur valdið stungu fyrir slysni.

6.2 Klípið um húðina

- Með lausu höndinni á að klípa gætilega um húðina þar sem á að sprauta (án þess að kreista eða snerta hreinsaða svæðið) og halda því þétt til að koma í veg fyrir að sprauta í vöðva (**mynd P**). Það getur valdið óþægindum ef sprautað er í vöðva.

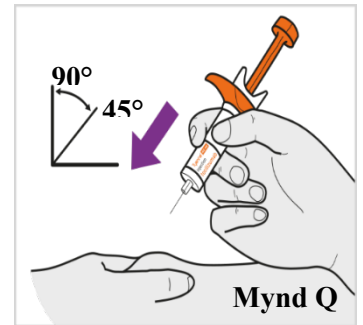


6.3 Nálarstungan

Haldið á áfylltu sprautunni eins og á blýanti.

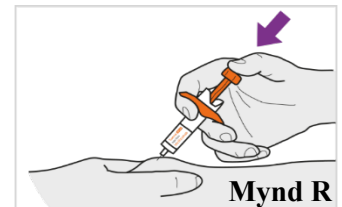
- Með snöggri hreyfingu er nálinni stungið á kaf í húðfellinguna með 45° til 90° halla (**mynd Q**). Inndælinguna á að gefa með þeim halla sem lækurinn hefur ráðlagt.

Mikilvægt er að hallinn sé réttur til að tryggja að lyfið fari undir húðina (í fituvef) annars getur inndælingin orðið sársaukafull og lyfið ekki virkað sem skyldi.

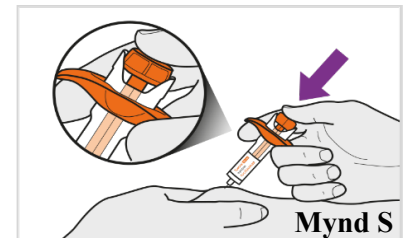


6.4 Inndæling

- Notið þumalinn til að þrýsta stimplinum varlega alla leið niður (**mynd R**)
- Haldið stimplinum niðri til að losa allan skammtinn, þangað til ekki er hægt að þrýsta meira niður (**mynd S**).



Ekki draga nálina úr húðinni þegar stimpillinn er alveg niðri.



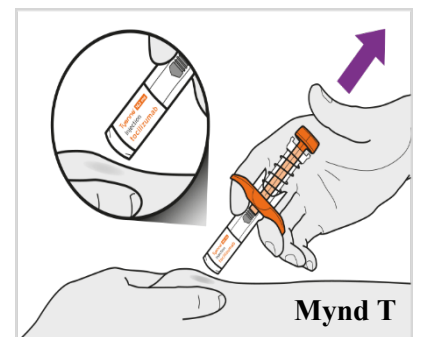
6.5 Inndælingu lokið

- Haldið sprautunni ákveðið með sama halla og henni var stungið, án þess að hreyfa hana.
- Losið þumalinn hægt af stimplinum. Stimpillinn mun færa upp. Öryggisbúnaðurinn fjarlægir nálina úr húðinni og hylur hana (**mynd T**).
- Losið um takið á húðfellingunni

Mikilvægt: Hafið tafarlaust samband við lækinn ef:

- Glæra nálarhlíf hylur ekki nálina eftir inndælingu.

Ef sprautað er röngu magni af lyfi getur það haft áhrif á meðferðina.



Ekki nota sprautuna aftur, jafnvel þó allur skammturinn hafi ekki verið notaður.

Ekki reyna að setja hettuna aftur á nálina þar sem það getur valdið stungu fyrir slysni.

6.6 Eftir inndælingu

Ef blóðdropi eða vökvi er á stungustaðnum, á að þrýsta varlega með bómullarhnoðra eða grisju á húðina (**mynd U**). Ef þörf krefur má nota plástur.

Ekki nudda stungustaðinn.



SKREF 7: Förgun áfylltrar sprautu eftir notkun

7.1 Fargið notaðri sprautu í nálabox tafarlaust eftir notkun (**mynd V**).

Ef nálabox er ekki tiltækt má nota heimilislát sem:

- er gert úr slitþolnu plasti;
- hægt er að loka með þétu, stunguheldu loki; sem kemur í veg fyrir að oddhvassir hlutir komist í gegn,
- er upprétt og stöðugt við notkun,
- er lekaþolið og
- með greinilegri merkingu um að í því sé hættulegur úrgangur.

Þegar nálaboxið er nánast fullt, þarf að fylgja gildandi reglum um förgun á því. **Ekki má** henda (farga) notuðum sprautum með heimilissorpi.

Ekki má farga nálaboxinu með heimilissorpi nema gildandi reglur segi til um það.

Ekki má endurvinna nálaboxið.

Geymið Tylene áfylltar sprautur og nálaboxið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

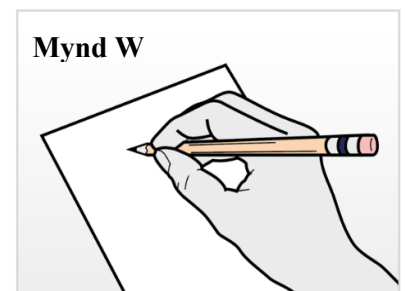


SKREF 8: Skráning inndælinga

8.1 Til að auðvelda þér að muna hvenær og hvar á að gefa næstu inndælingu er gott að skrifa dagsetningu, tíma dags og staðsetningu á líkamanum sem sprautað var í. (**mynd W**).

Það getur einnig verið gagnlegt að skrifa niður spurningar eða allt sem viðkemur inndælingunni sem þú vilt ræða við lækinn.

Leitið til læknisins sem sér um Tylene meðferðina með spurningar og annað sem viðkemur Tylene áfylltu sprautunni.



Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Tyenne 162 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna tocilizúmab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Auk þessa fylgiseðils færðu **varúðarkort** með áriðandi öryggisupplýsingum sem þú þarft að kynna þér áður en meðferð með Tyenne hefst og meðan á henni stendur.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tyenne og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tyenne
3. Hvernig nota á Tyenne
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tyenne
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tyenne og við hverju það er notað

Tyenne inniheldur virka efnið tocilizúmab, en það er prótein sem myndað er af sérstökum frumum ónæmiskerfisins (einstofna mótefni) sem hamlar starfsemi sérstaks próteins (frumuboða) sem nefnist interleukín-6. Þetta prótein tekur þátt í bólguferlum líkamans og ef hömlun á því á sér stað getur það dregið úr bólgu í líkamanum. Tyenne er notað til meðferðar:

- **hjá fullorðnum með miðlungs mikla eða alvarlega iktsýki** sem er sjálfsónæmissjúkdómur, þegar fyrri meðferðarúrræði hafa ekki dugað.
- **hjá fullorðnum með alvarlega, virka og versnandi iktsýki**, sem hafa ekki fengið áður metótrexat meðferð.

Tyenne stuðlar að því að draga úr einkennum iktsýki á borð við verk og þrota í liðum og getur líka bætt getu til daglegra verka. Sýnt hefur verið fram á að Tyenne hægir á skemmdum á brjóski og beini í liðum af völdum sjúkdómsins og eykur færni til daglegra athafna.

Tyenne er yfirleitt gefið ásamt öðru lyfi við iktsýki sem nefnist metótrexat. Þó er hægt að gefa Tyenne eitt sér ef lækinn ákveður að metótrexat eigi ekki við.

- **hjá fullorðnum með æðasjúkdóm sem nefnist risafrumuslagæðabólga** og stafar af bólgu í stærstu slagæðum líkamans, einkum þeim sem flytja blóð til höfuðs og háls. Meðal einkenna eru höfuðverkur, þreyta og verkur í kjálka. Meðal afleiðinga eru heilablóðfall og blindi.

Tyenne getur dregið úr verk og þrota í slagæðum og bláæðum í höfði, hálsi og handleggjum.

Risafrumuslagæðabólga er oft meðhöndluð með lyfjum sem nefnast sterar. Þeir verka yfirleitt á sjúkdóminn, en geta haft aukaverkanir ef þeir eru notaðir í stórum skömmtum í langan tíma. Ef dregið er úr steraskömmtum getur risafrumuslagæðabólga blossað upp á ný. Með því að bæta Tylene við meðferðina er hægt að stytta þann tíma sem sterar eru notaðir en ná samt stjórn á sjúkdómnum.

- **hjá börnum og unglingum, 12 ára og eldri, við virkri fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum (sJIA),** bólgsjúkdóm sem veldur verkjum og þrota í einum eða fleiri liðum ásamt hita og útbrotum.

Tylene er notað til að draga úr einkennum sJIA. Hægt er að nota lyfið eitt sér eða ásamt metótrexati.

- **hjá börnum og unglingum, 12 ára og eldri, við virkri fjölliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum (pJIA).** Það er bólgsjúkdómur sem veldur verkjum og þrota í einum eða fleiri liðum.

Tylene er notað til að draga úr einkennum pJIA. Hægt er að nota lyfið eitt sér eða ásamt metótrexati.

2. Áður en byrjað er að nota Tylene

Ekki má nota Tylene

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tocilizúmabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) hjá þér eða barni í þinni umsjá.
- ef þú eða barn sem þú annast ert með virka, alvarlega sýkingu.

Ef eitthvað af þessu á við um þig skaltu láta lækinn vita og ekki nota Tylene.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tylene er notað.

- Ef þú finnur fyrir **ofnæmisviðbrögðum** á borð við þyngslum fyrir brjósti, önghljóði, alvarlegum svima eða sundli, þrota í vörum, tungu eða andliti eða kláða, ofsakláða eða útbrotum á húð meðan á inndælingu stendur eða eftir hana, skaltu **láta lækinn vita tafarlaust**.
- Ef þú hefur fundið fyrir einhverjum einkennum ofnæmisviðbragða eftir gjöf Tylene skalt þú ekki nota næsta skammt fyrr en þú hefur látið lækinn vita OG lækinn hefur sagt þér að nota næsta skammt.
- Ef þú ert með **sýkingu** af einhverju tagi, skammvinna eða langvinna, eða ef þú færð oft sýkingar. **Láttu lækinn strax vita** ef þér líður illa. Tylene getur dregið úr hæfni líkamans til að veita viðnám gegn sýkingum og getur gert sýkingu sem fyrir er verri eða aukið líkur á að ný sýking komi fram.
- Ef þú hefur verið með **berkla** áttu að láta lækinn vita. Hann leitar að merkjum og einkennum um berkla áður en meðferð með Tylene hefst. Láttu lækinn vita tafarlaust ef einkenni berkla (viðvarandi hósti, þyngdartap, deyfð, vægur hiti) eða aðrar sýkingar koma fram á meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð.
- Ef þú hefur verið með **sár í meltingarfærum** eða **sarpbólgu** áttu að láta lækinn vita. Einkenni geta verið kviðverkur og óskýrðar breytingar á hægðum, auk hita.

- Ef þú ert með **lifrarsjúkdóm** áttu að láta lækinn vita. Læknirinn gæti gert blóðrannsókn til að rannsaka lifrarstarfsemina áður en Tylene er notað.
- **Ef sjúklingur hefur nýlega fengið bólusetningu** eða ráðgerir að fá bólusetningu á að láta lækinn vita. Allir sjúklingar eiga að hafa lokið öllum bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar áður en þeir hefja meðferð með Tylene. Ákveðin bóluefni á ekki að nota meðan á meðferð með Tylene stendur.
- Láttu lækinn vita ef þú ert með **krabbamein**. Læknirinn verður að taka ákvörðun um hvort þú megir samt fá Tylene.
- Láttu lækinn vita ef þú ert með **áhættuþætti hjartasjúkdóma**, svo sem hækkaðan blóðþrýsting og hækkuð kólesterólgildi. Fylgjast þarf með þessum þáttum meðan þú færð Tylene.
- Ef þú ert með miðlungs mikla eða mikla **skerðingu á nýrnastarfsemi** mun læknirinn fylgjast með þér.
- Ef þú ert með **viðvarandi höfuðverk**.

Læknirinn framkvæmir blóðrannsóknir áður en þú færð Tylene og meðan á meðferð stendur til að ganga úr skugga um hvort fjöldi hvítra blóðkorna eða blóðflagna sé lítill eða lifrarsím séu há.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Tylene áfyllts lyfjapenna fyrir börn undir 12 ára.

Ekki má gefa börnum með SJIA (fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum) Tylene ef þau vega minna en 10 kg.

Ef barn hefur sögu um **átfrumuvirkjunarheilkenni** (virkjun og stjórnlaus fjölgun tiltekinna blóðfrumna) á að láta lækinn vita. Læknirinn mun ákveða hvort barnið má samt sem áður fá Tylene.

Notkun annarra lyfja samhliða Tylene

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð. Tylene getur haft áhrif á verkun sumra lyfja og skammt þeirra getur þurft að aðlaga. Ef þú ert að nota lyf sem innihalda einhver eftirfarandi virkra efna, **láttu lækinn vita**:

- metýlprednisólón, dexametasón, notuð til að draga úr bólgu
- simvastatín eða atorvastatín, notuð til að lækka kólesterólgildi
- kalsíumgangaloka (eins og amlódípín), notað til meðferðar við of háum blóðþrýstingi
- teófyllín, notað til meðferðar við astma
- warfarín eða phenprocoumon, notuð sem blóðþynningarlyf
- fenýtóín, notað til meðferðar við krömpum
- cíklosporín, notað til bælingar á ónæmiskerfi við líffæraígræðslur
- benzódíazepín (eins og temazepam), notað til að létta á kvíða

Varðandi bólusetningar, sjá kafla með varnaðarorðum hér að ofan.

Þar sem klínísk reynsla er ekki fyrir hendi er ekki mælt með notkun Tylene með öðrum líftæknilyfjum sem notuð eru til meðferðar við iktsýki, SJIA, pJIA eða risafrumuslagæðabólgu.

Meðganga og brjóstgjöf

Tylene á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Hafðu samband við lækinn ef þú ert þunguð, gætir verið þunguð eða áformar þungun.

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Hættu brjóstagjöf ef þú átt að fá meðferð með Tylene og ráðfærðu þig við lækinn. Láttu líða að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð lýkur þangað til að þú hefur brjóstagjöf. Ekki er vitað hvort Tylene berist í brjóstamjól.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli skaltu hvorki aka bifreið né nota vélar.

Tylene inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,9 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Tylene inniheldur pólýsorbát 80

Lyfið inniheldur 0,18 mg af pólýsorbati 80 í hverjum 162 mg/0,9 mg lyfjapenna sem jafngildir 0,2 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú eða barnið er með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig nota á Tylene

Notið lyfið alltaf eins og lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Læknir með reynslu í greiningu og meðferð iktsýki, sJIA, pJIA eða risafrumuslagæðabólgu á að ávísa meðferðinni og hefja hana.

Fullorðnir sjúklingar með iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna sjúklinga með iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu er 162 mg (innihald eins áfyllts lyfjapenna) gefið undir húð einu sinni í viku.

Unglingar með sJIA (12 ára og eldri)

Venjulegur skammtur af Tylene fer eftir líkamsþyngd sjúklingsins.

- Ef sjúklingurinn vegur **minna en 30 kg**: skammturinn er 162 mg (innihald 1 áfyllts lyfjapenna) á 2 vikna fresti
- Ef sjúklingurinn vegur **30 kg eða meira**: skammturinn er 162 mg (innihald 1 áfyllts lyfjapenna) vikulega

Unglingar með pJIA (12 ára og eldri)

Venjulegur skammtur af Tylene fer eftir líkamsþyngd sjúklingsins.

- Ef sjúklingurinn vegur **minna en 30 kg**: skammturinn er 162 mg (innihald 1 áfyllts lyfjapenna) á 3 vikna fresti
- Ef sjúklingurinn vegur **30 kg eða meira**: skammturinn er 162 mg (innihald 1 áfyllts lyfjapenna) á 2 vikna fresti.

Tylene er gefið með inndælingu undir húð. Í upphafi geta lækinn eða hjúkrunarfræðingur sprautað þig með Tylene. Læknirinn gæti hins vegar ákveðið að þú getir sprautað þig með Tylene. Ef til þess kemur munt þú fá fræðslu um hvernig þú átt að sprauta þig með Tylene. Foreldrar og umönnunaraðilar munu fá þjálfun í að sprauta sjúklinga sem ekki geta sprautað sig sjálfir með Tylene.

Ræddu við lækinn ef spurningar vakna um hvernig þú átt að sprauta þig eða ungling sem þú annast. Ítarlegar leiðbeiningar um lyfjagjöfina eru aftast í fylgiseðlinum.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þar sem Tylene er gefið úr einum áfylltum lyfjapenna er ólíklegt að þú fái of mikið. Ef þú hefur áhyggjur skaltu samt tala við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Ef fullorðinn sjúklingur með iktsýki eða risafrumuslagæðabólgu eða unglingur með sJIA missir af eða gleymir skammti

Mjög mikilvægt er að nota Tyenne nákvæmlega eins og lækningin hefur sagt til um. Skráðu hvenær þú átt að fá næsta skammt.

- Ef þú gleymir vikulegum skammti og innan við 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem þú áttir að fá hann þegar þú manst eftir honum áttu að fá skammtinn næsta dag sem áætlað var að gefa skammt.
- Ef þú gleymir skammti sem gefinn er aðra hverja viku og innan við 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem þú áttir að fá hann þegar þú manst eftir honum áttu að fá skammtinn um leið og þú manst eftir honum og síðan næsta skammt næsta dag sem áætlað var að gefa skammt.
- Ef þú gleymir vikulegum skammti eða skammti sem gefinn er aðra hverja viku og meira en 7 dagar eru liðnir fram yfir þann dag sem þú áttir að fá hann þegar þú manst eftir honum, eða ef þú ert ekki viss um hvenær þú átt að sprauta þig með Tyenne, skaltu ræða við lækningu eða lyfjafræðing.

Ef unglingur með pJIA missir af eða gleymir skammti

Mjög mikilvægt er að nota Tyenne nákvæmlega eins og lækningin hefur mælt fyrir um. Fylgstu með hvenær á að gefa næsta skammt.

- Ef dregst að gefa skammt í minna en 7 daga á að gefa hann um leið og munað er eftir því og síðan gefa næsta skammt á venjulegum áætluðum tíma.
- Ef dregst að gefa skammt í meira en 7 daga, eða ef ekki er víst hvenær á að gefa Tyenne, á að hafa samband við lækni eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota Tyenne

Þú átt ekki að hætta að nota Tyenne án þess að ræða það fyrst við lækningu.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir geta komið fram a.m.k. allt að 3 mánuðum eftir síðasta skammtinn af Tyenne.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir: látið lækni vita undir eins.

Þessar aukaverkanir eru algengar: þær geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

Ofnæmisviðbrögð meðan á inndælingu stendur eða eftir hana:

- öndunarerfiðleikar, þyngsli fyrir brjósti eða yfirliðstilfinning
- útbrot, kláði, ofsakláði, þroti á vörum, tungu eða í andliti

Láttu lækningu vita **tafarlaust** ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Merki um alvarlegar sýkingar:

- hiti og hrollur
- blöðrur í munni eða á húð
- magaverkur

Merki og einkenni eitúráhrifa á lifur

Geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- þreyta
- kviðverkur
- gula (gullitun húðar eða augna)

Láttu lækningu vita **eins fljótt og hægt** er ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Mjög algengar aukaverkanir:

Geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- sýkingar í efri hluta öndunarvegjar með dæmigerðum einkennum svo sem hósta, nefstíflu, nefrennsli, særindum í hálsi og höfuðverk
- há gildi blóðfitu (kólesteról-gildi)
- viðbrögð á stungustað.

Algengar aukaverkanir:

Geta komið fram hjá allt að 1 af 10 einstaklingum

- lungnasýking (lungnabólga)
- ristill (herpes zoster)
- frunsur (áblástur á munni), blöðrur
- sýking á húð (húðbeðsbólga), stundum með hita og hrolli
- útbrot og kláði, ofsakláði
- ofnæmisviðbrögð
- augnsýking (tárubólga)
- höfuðverkur, sundl, hár blóðþrýstingur
- munnsár, magaverkur
- vökvæðing (bjúgur) á fótleggjum, þyngdaraukning
- hósti, mæði
- lítill fjöldi hvítra blóðkorna í blóðrannsóknunum (daufkyrningafæð, hvítfrumnafeð)
- óeðlileg lifrarpróf (hækkun á transamínösum)
- aukning á gallrauða, sem kemur fram í blóðrannsóknunum
- lítil þéttni fíbrínógens í blóði (prótein sem tekur þátt í blóðstorknun).

Sjaldgæfar aukaverkanir:

Geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- ristilsarþbólga (hiti, ógleði, niðurgangur, hægðatregða, magaverkur)
- rauð, þrútin (bólgin) svæði í munni
- há gildi blóðfitu (þríglýseríðar)
- magasár
- nýrnasteinar
- of lítil virkni skjaldkirtils.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir:

Geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Stevens-Johnson heilkenni (útbrot, sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og flögnunar húðar)
- banvæn ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi [banvænt])
- bólga í lifur (lifrabólga), gula

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir:

Geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

- lítill fjöldi hvítra blóðfrumna, rauðra blóðkorna og blóðflagna í blóðsýnum
- lifrabilun

Viðbótaraukaverkanir hjá börnum og unglingum með sJIA eða pJIA

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum með sJIA eða pJIA eru yfirleitt svipaðar því sem sést hjá fullorðnum. Sumar aukaverkanir eru algengari hjá börnum og unglingum: bólga í nefi og hálsi, höfuðverkur, ógleði og minni fjöldi hvítra blóðfrumna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint

samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tyenne

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á áfyllta lyfjapennanum og á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapenna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Áfyllta lyfjapenna má geyma við stofuhita (allt að 30°C) í eitt samfellt tímabil í allt að 14 daga. Áfylltir lyfjapennar eiga að vera varðir gegn ljósi og fargað ef þeir eru ekki notaðir innan 14 daga tímabilsins við stofuhita (allt að 30°C) eða innan upprunalegu fyrningardagsetningarinnar, hvort sem er fyrir.

Notið ekki ef lyfið er skýjað eða inniheldur agnir, ef litur þess er annar en litlaus eða fölgulur eða ef einhver hluti áfyllta lyfjapennans virðist skemmdur.

Ekki má hrista lyfjapennann. Eftir að hettan hefur verið tekin af verður að hefja inndælingu tafarlaust til að koma í veg fyrir að lyfið þorni og nálin stiflist. Ef áfyllti lyfjapenninn er ekki notaður tafarlaust eftir að hettan er tekin af verður að farga honum í nálarhelt ílát og nota nýjan áfylltan lyfjapenna.

Ef appelsínugula stimpilstöngin hreyfist ekki eftir að ýtt hefur verið á virkjunarhnappinn á að farga áfyllta lyfjapennanum í nálarhelt ílát. **Ekki** á að reyna að endurnýta áfyllta lyfjapennann. Ekki á að endurtaka inndælinguna með öðrum áfylltum lyfjapenna. Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann til að fá aðstoð.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tyenne inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tocilizúmab.
Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 162 mg af tocilizúmabi í 0,9 ml.
- Önnur innihaldsefni eru L-arginín, L-histidín, L-mjólkursýra, natríumklóríð, pólýsorbit 80 (E 433), saltsýra (E 507) og/eða natríumhýdroxíð (E 524), vatn fyrir stungulyf. Varðandi natríum og pólýsorbit 80, sjá kafla 2 „Tyenne inniheldur natríum“ og „Tyenne inniheldur pólýsorbit 80“ hér að ofan.

Lýsing á útliti Tyenne og pakkingastærðir

Tyenne er stungulyf, lausn. Lausnin er tær og litlaus eða fölgul.

Tyenne er í 0,9 ml áfylltum lyfjapennum sem innihalda 162 mg af tocilizúmab stungulyfi, lausn.

Hver pakking inniheldur 4 áfyllta lyfjapenna, fjölpakkingin inniheldur 12 (3 pakka með 4) áfyllta lyfjapenna. **Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.**

Markaðsleyfishafi

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

Þýskaland

Framleiðandi

Fresenius Kabi Austria GmbH

Hafnerstrasse 36

8055 Graz

Austurríki

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annarsstaðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

7. Notkunarleiðbeiningar

Lesið notkunarleiðbeiningarnar vandlega áður en notkun Tylene áfyllta lyfjapennans hefst.

Lesið notkunarleiðbeiningarnar sem fylgja með Tylene áfyllta lyfjapennanum og fylgið þeim, áður en byrjað er að nota hann og í hvert skipti sem nýr skammtur er notaður. Það gætu hafa komið nýjar upplýsingar. Upplýsingarnar koma ekki í staðinn fyrir að ræða við lækinn um heilsufar þitt eða lyfjameðferðina. Leitaðu ráða hjá lækni ef þú hefur spurningar varðandi notkun Tylene áfyllta lyfjapennans.

Mikilvægar upplýsingar

- Lesið fylgiseðilinn sem fylgir áfyllta lyfjapennanum varðandi mikilvægar upplýsingar áður en notkun lyfsins hefst.
- Ekki nota áfyllta lyfjapennann fyrsta skipti nema lækinn hafi sýnt þér rétta aðferð við notkun hans.
- **Ekki** reyna að taka Tylene áfyllta lyfjapennann í sundur.
- Sprautið alltaf Tylene eins og lækinn hefur kennt.

Notkun Tylene áfyllta lyfjapennans

- Áfyllti lyfjapenninn er ætlaður til notkunar af sjúklingi sjálfum eða umönnunaraðila.
- Áfyllti lyfjapenninn er til notkunar heima.
- **Börn mega sprauta sig sjálf með Tylene ef bæði lækni og umönnunaraðili finnst það viðeigandi.**
- **Ekki má** endurnýta áfyllta lyfjapennann. Áfylltur lyfjapenni er eingöngu ætlaður til notkunar fyrir stakan skammt (einu sinni).
- **Ekki má** deila áfyllta lyfjapennanum með öðrum. Þú gætir smitað eða fengið smit frá öðrum.
- **Ekki** fjarlægja glæru hettuna af áfyllta lyfjapennanum fyrr en þú ert tilbúin/tilbúinn að sprauta þig.
- **Ekki** nota áfyllta lyfjapennann ef einhver merki eru um skemmd eða ef hann hefur dottið.

Geymsla Tylene áfylltra lyfjapenna

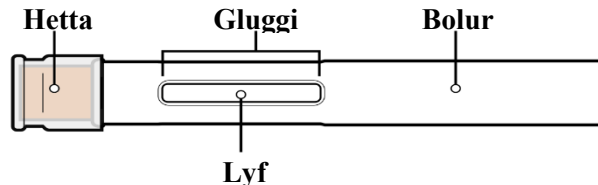
- Geymið Tylene í kæli við 2°C-8°C.
- Geymið ónotaða áfyllta lyfjapenna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
- **Má ekki** frjósa. Ef Tylene frýs á að farga því í nálabox.
- Ekki geyma Tylene í hita eða beinu sólarljósi.
- Geymið áfyllta lyfjapennann þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Tylene má geyma við stofuhita (allt að 30°C) í upprunalegum umbúðum í allt að 14 daga.
- Fargið Tylene í nálabox eða stunguhelt ílát ef það hefur verið geymt utan kælis í meira en 14 daga. Ekki má setja lyfið aftur í kæli eftir að það hefur verið geymt við stofuhita.

Ferðalög með Tyenne áfylltan lyfjapenna

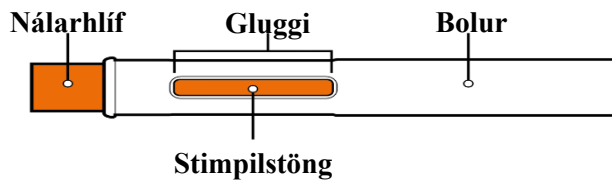
- Þegar ferðast er með flugi á alltaf að fá upplýsingar hjá flugfélaginu og læknum varðandi að hafa sprautulyf meðferðis. Hafið ávallt Tyenne í handfarangrinum vegna þess að farangurssvæði flugvélarinnar getur verið mjög kalt og Tyenne gæti frosið.

Tyenne áfyllti lyfjapenninn

Fyrir notkun



Eftir notkun



SKREF 1: Undirbúningur fyrir inndælingu

1.1 Undirbúið hreinan, sléttan, vel upplýstan flöt, eins og borðplötu.

1.2 Takið til eftirfarandi áhöld (fylgir ekki með) (sjá mynd A):

- Dauðhreinsaður bómullarhnoðri eða grisja
- Sprittklútur
- Nálabox (sjá SKREF 8 „Förgun áfyllts lyfjapenna“).

1.3 Takið öskjuna með áfyllta lyfjapennanum úr kæli.

Ekki má geyma áfyllta lyfjapennann utan kælis í meira en 14 daga án þess að nota hann.

1.4 Athugið fyrningardagsetninguna á öskjunni til að tryggja að ekki sé komið fram yfir hana (sjá mynd B).

Ekki má nota áfyllta lyfjapennann ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna.

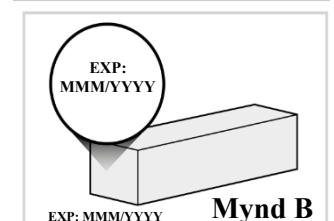
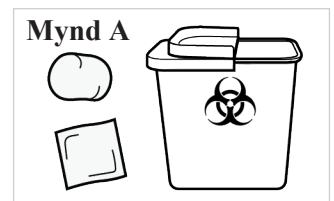
1.5 Ef askjan hefur ekki verið opnuð áður, skoðið vel hvort askjan hafi orðið fyrir hnjaski.

Ekki má nota áfyllta lyfjapennann ef askjan virðist **skemmd** eða ef hún virðist hafa verið **opnuð**.

1.6 Opnið öskjuna og takið einn einnota áfylltan lyfjapenna.

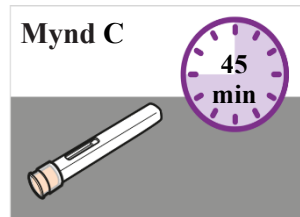
Ekki halda um hettu lyfjapennans.

1.7 Séu fleiri áfylltir lyfjapennar í öskjunni skal setja öskjuna aftur inn í kæli.



1.8 Látid áfyllta lyfjapennann bíða á hreinum, sléttum fleti í 45 mín. fyrir notkun svo lyfið í áfyllta lyfjapennanum nái herbergishita (sjá mynd C).
Athugið: Ef það er ekki gert getur það valdið óþægindum í inndælingu og inndælingin gæti tekið lengri tíma.

Ekki má hita á nokkurn annan hátt, eins og í örbylgjuofni, heitu vatni eða í sólarljósi.



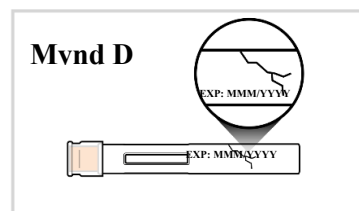
Ekki fjarlægja glæru hettuna af áfyllta lyfjapennanum fyrr en þú ert tilbúin/tilbúinn fyrir inndælingu til að forðast skaða.

Geymið Tyenne þar sem börn hvorki ná til né sjá.

SKREF 2: Skoðið áfyllta lyfjapennann

2.1 Skoðið áfyllta lyfjapennann til að vera viss um að hann sé ekki brotinn eða skemmdur (sjá mynd D).

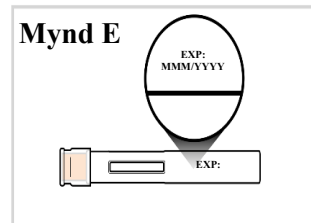
Ekki nota áfyllta lyfjapennann ef það eru einhver merki um skemmdir eða hann hefur dottið.



2.2 Skoðið merkimiðann á áfyllta lyfjapennanum til að vera viss um:

- að nafnið á áfyllta lyfjapennanum sé **Tyenne**
- að fyrningardagsetningin (EXP:) á áfyllta lyfjapennanum sé ekki liðin (**mynd E**)

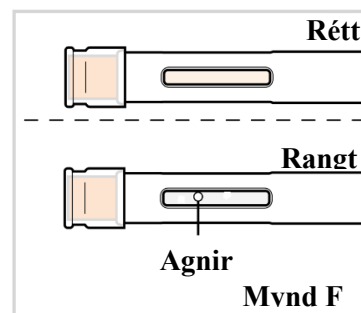
Ekki nota áfyllta lyfjapennann ef nafnið á merkimiðanum er ekki Tyenne eða ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna sem kemur fram á merkimiðanum.



2.3 Skoðið lyfið í glugganum. Verið viss um að lausnin sé **tær og litlaus eða fölgul** og laus við agnir og flygsur (sjá mynd F).

Athugið: Eðlilegt er að loftbólur séu sjáanlegar í lyfinu.

Ekki má gefa inndælingu ef lausnin er skýjuð, upplituð eða inniheldur kekki eða flygsur því þá er ekki öruggt að nota lyfið.



SKREF 3: Þvoið hendur

3.1 Þvoið hendur vandlega með sápu og vatni og þurrkið með hreinu handklæði (sjá mynd G).



SKREF 4: Stungustaðurinn valinn

4.1 Ef þú sprautar þig sjálf/sjálfur, má velja:

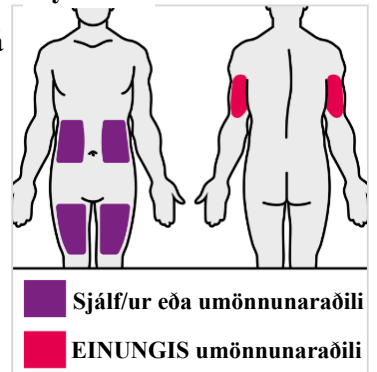
- framan á lærum
- kvið, að undanskildu 5 cm svæði í kringum naflann
- Ef umönnunaraðili sér um að sprauta má velja utanverða upphandleggi (sjá mynd H).

Athugið: Veljið nýjan stungustað í hvert skipti til að draga úr roða, ertingu eða öðrum húðvandamálum.

Ekki velja stað fyrir inndælingu þar sem húðin er viðkvæm (aum), marín, rauð, hörð, með hrúðri eða sári, fæðingarblettum, örum eða húðsliti eða húðflúri.

Ekki má sprauta í gegnum fatnað með áfylltum lyfjapenna.

Mynd H



SKREF 5: Stungusvæðið hreinsað

5.1 Hreinsið stungusvæðið með sprittklút (sjá mynd I). Látið húðina þorna.

Ekki blása á eða snerta svæðið eftir hreinsun.

Mynd I



SKREF 6: Inndælingin

6.1 Þegar þú ert klár fyrir inndælinguna skaltu halda lyfjapennanum með annarri hendi og láta glæru hettuna vísa beint upp.

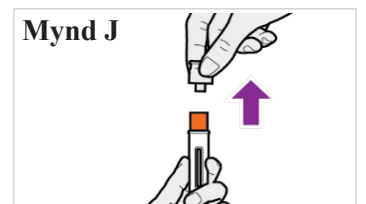
Notaðu hina höndina til að taka þétt um glæru hettuna og lyfta henni beint af án þess að snúa (sjá mynd J).

Athugið: Notið áfyllta lyfjapennann **tafarlaust** eftir að hettan hefur verið fjarlægð, til að forðast mengun.

Aldrei reyna að setja hettuna aftur á nálina, ekki heldur eftir inndælinguna.

Ekki snerta nálarhlífina (appelsínuguli endinn á áfyllta lyfjapennanum) því það getur valdið stungu fyrir slysi.

Mynd J



6.2 Hendið glæru hettunni.

6.3 Snúið áfyllta lyfjapennanum þannig að appelsínugula nálarhlífin vísi niður.

6.4 Haldið um áfyllta lyfjapennann þannig að gluggann sé sýnilegur.

6.5 Setjið áfyllta lyfjapennann við húðina með 90 gráða horni (beint) (sjá mynd K).

Athugið: Til að tryggja að inndælingin fari undir húðina (í fituvef) má áfyllti lyfjapenninn ekki vera staðsettur á ská.

Athugið: Þú þarft ekki að klípa um húðina.

Mynd K



Til að vera viss um að allur skammturinn sé notaður, lesið í gegnum SKREF 6.6 til 6.9 áður en inndælingin er framkvæmd:

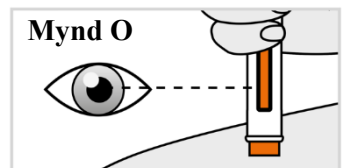
6.6 Í einni hreyfingu, þrýstið áfyllta lyfjapennanum þétt að húðinni þar til heyrir **fyrsti smellur**. Appelsínugula stimpilstöngin færir niður eftir glugganum meðan á inndælingu stendur (það þýðir að inndælingin er hafin) (sjá **mynd L**).



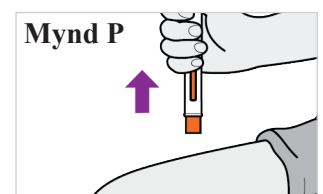
Mynd M



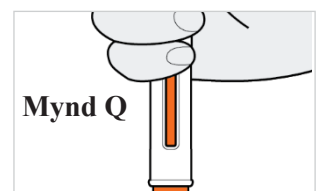
Mynd N



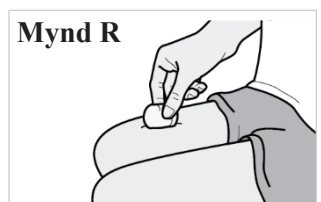
Mynd O



Mynd P



Mynd Q



Mynd R

6.7 BÍÐIÐ og haldið áfyllta lyfjapennanum þar til heyrir **annar smellur**. Það getur tekið allt að 10 sek. HALDIÐ áfram (sjá **mynd M**).

6.8 Bíðið og teljið hægt upp að 5 eftir seinni smellinn. HALDIÐ áfyllta lyfjapennanum áfram við húðina til að vera viss um að fá allan skammtinn (sjá **mynd N**).

Ekki lyfta áfyllta lyfjapennanum fyrr en 5 sek. hafa örugglega liðið og inndælingunni er lokið.

6.9 Á meðan áfyllta lyfjapennanum er haldið upp að húðinni á að fylgjast með glugganum til að vera viss um að appelsínugula stimpilstöngin sjáist í glugganum og sé hætt að hreyfast (sjá **mynd O**).

Athugið: Ef appelsínugula stimpilstöngin fer ekki alla leið niður eða ef þú heldur að þú hafir ekki fengið allan skammtinn, skaltu hafa samband við lækinn. **Ekki** reyna að endurtaka inndælinguna með nýjum áfylltum lyfjapenna.

SKREF 7: Áfyllti lyfjapenninn fjarlægður og skoðaður

7.1 Þegar inndælingu er lokið á að lyfta áfyllta lyfjapennanum beint upp frá húðinni (sjá **mynd P**).

Athugið: Nálarhettan mun fara niður og hylja nálina.

Ekki setja hettuna aftur á áfyllta lyfjapennann.

7.2 Skoðið gluggann til að vera viss um að appelsínugula stimpilstöngin hafi farið alla leið niður (sjá **mynd Q**).

Athugið: Ef appelsínugula stimpilstöngin fer ekki alla leið niður eða ef þú heldur að þú hafir ekki fengið allan skammtinn, skaltu hafa samband við lækinn. **Ekki** reyna að endurtaka inndælinguna með nýjum áfylltum lyfjapenna.

7.3 Ef það blæðir úr stungustaðnum, þrýstu grisju eða bómullarhnoða á húðina til að stöðva blæðinguna (sjá **mynd R**).

Ekki nudda stungustaðinn.

SKREF 8: Förgun áfyllts lyfjapenna

8.1 Fargið notuðum lyfjapenna í nálabox tafarlaust eftir notkun (sjá **mynd S**).

Ekki setja glæru hettuna aftur á áfyllta lyfjapennann.

Ekki má henda (farga) áfyllta lyfjapennanum með heimilissorpi.

Ekki má nota áfyllta lyfjapennann aftur.

Ef nálabox er ekki tiltækt má nota heimilisílát sem:

- er gert úr slitþolnu plasti,
- hægt er að loka með þétu, stunguheldu loki; sem kemur í veg fyrir að oddhvassir hlutir komist í gegn,
- er upprétt og stöðugt við notkun,
- er lekaþolið og
- með greinilegri merkingu um að í því sé hættulegur úrgangur.

Þegar nálaboxið er nánast fullt, þarf að fylgja gildandi reglum um rétta förgun á því.

Ekki má henda (farga) nálaboxinu með heimilissorpi nema gildandi reglur segi til um það.

Ekki má endurvinna nálaboxið.

Geymið alltaf nálaboxið þar sem börn hvorki ná til né sjá.



SKREF 9: Skráning inndælingar

9.1 Skráið dagsetningu og inndælingarstað (sjá **mynd T**).

Athugið: Það er til að auðvelda þér að muna hvenær og hvar á að gefa næstu inndælingu.

