

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tofidence 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg tocilizumab*

Hvert hetteglass inneholder 80 mg tocilizumab* i 4 ml (20 mg/ml).

Hvert hetteglass inneholder 200 mg tocilizumab* i 10 ml (20 mg/ml).

Hvert hetteglass inneholder 400 mg tocilizumab* i 20 ml (20 mg/ml).

*humanisert IgG1 monoklonalt antistoff mot human interleukin-6 (IL-6)-reseptor produsert i kinesiske hamsterovarie (CHO)-celler ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar til opaliserende, fargeløs til lys gul oppløsning med pH 5,9-6,5 og osmolaritet 140-200 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tofidence, i kombinasjon med metotreksat, er indisert til:

- behandling av alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt (RA) hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat.
- behandling av moderat til alvorlig, aktiv RA hos voksne pasienter som enten ikke har respondert tilfredsstillende på eller som har vist intoleranse for tidligere terapi med ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) eller tumornekrosefaktor (TNF)-antagonister.

Hos disse pasientene kan Tofidence gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller hvor fortsatt behandling med metotreksat ikke anses som egnet.

Målt med røntgen, har Tofidence vist å redusere raten av leddskadeprogresjon og å forbedre fysisk funksjon når det er gitt i kombinasjon med metotreksat.

Tofidence er indisert til behandling av koronavirussykdom 2019 (covid-19) hos voksne som får systemiske kortikosteroider og trenger supplerende oksygen eller mekanisk ventilasjon.

Tofidence er indisert til behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) hos pasienter i alderen 2 år og eldre, som ikke har respondert adekvat på tidligere behandling med NSAIDs og systemiske kortikosteroider. Tofidence kan brukes som monoterapi (ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet) eller i kombinasjon med metotreksat.

Tofidence i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA; revmatoid faktor positiv eller negativ og utvidet oligoartritt) hos pasienter i alderen 2 år og eldre, som ikke har respondert adekvat på tidligere behandling med metotreksat. Tofidence kan gis som monoterapi i tilfeller ved intoleranse overfor metotreksat eller når videre behandling med metotreksat ikke er egnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal initieres av lege med erfaring i diagnostikk og behandling av RA, covid-19, sJIA eller pJIA.

Alle pasienter som behandles med tocilizumab skal få utdelt pasientkort.

Dosering

RA-pasienter

Anbefalt dosering er 8 mg/kg kroppsvekt gitt én gang hver fjerde uke.

For personer som veier mer enn 100 kg, anbefales ikke doser høyere enn 800 mg per infusjon (se pkt. 5.2).

Doser over 1,2 g har ikke blitt undersøkt i kliniske studier (se pkt. 5.1).

Dosejustering på grunn av unormale laboratorieprøver (se pkt. 4.4).

- Unormale leverenzymverdier

Laboratieverdi	Tiltak
> 1 til 3 x øvre normalverdi (ULN)	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig. Ved vedvarende forhøyede verdier innenfor dette området, reduser tocilizumabdosens til 4 mg/kg eller avbryt behandlingen med tocilizumab inntil alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normalisert. Start opp igjen behandlingen med 4 mg/kg eller 8 mg/kg iht. det som er klinisk hensiktsmessig.
> 3 til 5 x ULN (bekreftet ved gjentatte prøver, se pkt. 4.4)	Avbryt behandlingen med tocilizumab inntil < 3 x ULN og følg anbefalinger over for > 1 til 3 x ULN. Ved vedvarende forhøyede verdier > 3 x ULN, seponer tocilizumab.
> 5 x ULN	Seponer tocilizumab.

- Lavt absolutt nøytrofiltall (ANC)

For pasienter som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab er initiering ikke anbefalt for pasienter med et absolutt nøytrofiltall (ANC) under 2×10^9 /liter.

Laboratieverdi (celler $\times 10^9$ /liter)	Tiltak
ANC > 1	Oppretthold doseringen.
ANC 0,5 til 1	Avbryt behandlingen med tocilizumab. Når ANC øker > 1×10^9 /liter, gjenoppta tocilizumabbehandling med 4 mg/kg og øk til 8 mg/kg iht. det som er klinisk hensiktsmessig.

Laboratorieverdi (celler x 10 ⁹ /liter)	Tiltak
ANC < 0,5	Seponer tocilizumab.

- Lavt platetall

Laboratorieverdi (celler x 10 ³ /mikroliter)	Tiltak
50 til 100	Avbryt behandlingen med tocilizumab. Når platetallet > 100 x 10 ³ /mikroliter, gjenoppta tocilizumabbehandling med 4 mg/kg og øk til 8 mg/kg iht. det som er klinisk hensiktsmessig.
< 50	Seponer tocilizumab.

Covid-19-pasienter

Anbefalt dose for behandling av covid-19 er en enkelt 60-minutters intravenøs infusjon på 8 mg/kg hos pasienter som får systemiske kortikosteroider og trenger supplerende oksygen eller mekanisk ventilasjon, se pkt. 5.1. Hvis kliniske tegn eller symptomer forverrer eller ikke forbedrer seg etter første dose, kan én ekstra infusjon av 8 mg/kg tocilizumab administreres. Intervallet mellom de to infusjonene skal være minst 8 timer.

For personer som veier mer enn 100 kg, anbefales ikke doser høyere enn 800 mg per infusjon (se pkt. 5.2).

Administrering av tocilizumab anbefales ikke til pasienter med covid-19 som har noen av følgende unormale laboratorieprøver:

Type laboratorietest	Laboratorieverdi	Tiltak
Leverenzymverdi	≥ 10 x ULN	Administrering av tocilizumab anbefales ikke
Absolutt nøytrofiltall	< 1 x 10 ⁹ /liter	
Platetall	< 50 x 10 ³ /mikroliter	

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon:

sJIA-pasienter

Anbefalt dose for pasienter fra 2 år og oppover er 8 mg/kg én gang annenhver uke til pasienter som veier 30 kg eller mer, eller 12 mg/kg én gang annenhver uke til pasienter som veier mindre enn 30 kg. Dosen bør beregnes ut i fra pasientens kroppsvekt ved hver administrasjon. Endring av dosen skal skje bare på bakgrunn av en vedvarende endring av pasientens kroppsvekt over tid.

Sikkerhet og effekt av intravenøs tocilizumab hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått.

Avbrudd i behandlingen med tocilizumab hos sJIA-pasienter anbefales ved følgende unormale laboratoriesvar som i tabellen under. Dersom det er hensiktsmessig, bør dosen av samtidig administrert metotreksat og/eller andre legemidler modifiseres eller seponeres, og administrasjonen av tocilizumab bør avbrytes inntil den kliniske situasjonen er vurdert. Da det er mange komorbide tilstander som kan påvirke laboratorieverdiene ved sJIA, bør beslutningen om å seponere tocilizumab på grunn av unormale laboratoriesvar, være basert på en klinisk vurdering av den aktuelle pasienten.

- Unormale leverenzymverdier

Laboratorieverdi	Tiltak
> 1 til 3 x ULN	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig. Ved vedvarende forhøyede verdier innenfor dette området, avbryt behandlingen med tocilizumab inntil alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normalisert.
> 3 til 5 x ULN	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig. Avbryt behandlingen med tocilizumab inntil < 3 x ULN, og følg anbefalinger over for > 1 til 3 x ULN.
> 5 x ULN	Seponer tocilizumab. Avgjørelsen om å seponere tocilizumab ved sJIA på grunn av unormale laboratorieverdier skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient.

- Lavt absolutt nøytrofilitall (ANC)

Laboratorieverdi (celler x 10 ⁹ /liter)	Tiltak
ANC > 1	Oppretthold doseringen.
ANC 0,5 til 1	Avbryt behandlingen med tocilizumab. Gjenoppta behandling med tocilizumab når ANC øker til > 1 x 10 ⁹ /liter.
ANC < 0,5	Seponer tocilizumab. Avgjørelsen om å seponere tocilizumab ved sJIA på grunn av unormale laboratorieverdier skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient.

- Lavt platetall

Laboratorieverdi (celler x 10 ³ /mikroliter)	Tiltak
50 til 100	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig. Avbryt behandlingen med tocilizumab. Gjenoppta behandlingen med tocilizumab når platetallet er > 100 x 10 ³ /mikroliter.
< 50	Seponer tocilizumab. Avgjørelsen om å seponere tocilizumab ved sJIA på grunn av unormale laboratorieverdier skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient.

Det foreligger ikke tilstrekkelige kliniske data for å vurdere virkningen av en dosereduksjon av tocilizumab hos sJIA-pasienter som har hatt unormale laboratoriesvar.

Tilgjengelige data tyder på at klinisk bedring kan sees innen 6 uker etter behandlingsstart med tocilizumab. Fortsatt behandling bør revurderes nøye dersom pasienten ikke viser bedring i løpet av denne tiden.

pJIA-pasienter

Anbefalt dosering for pasienter fra 2 år og oppover er 8 mg/kg én gang hver 4. uke hos pasienter som veier ≥ 30 kg eller 10 mg/kg én gang hver 4. uke hos pasienter < 30 kg. Dosen bør beregnes ut i fra pasientens kroppsvekt ved hver administrasjon. Endring av dosen skal bare skje på bakgrunn av en vedvarende endring av pasientens kroppsvekt over tid.

Sikkerhet og effekt av intravenøs tocilizumab hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått.

Opphold i administrering av tocilizumab hos pJIA-pasienter anbefales ved følgende unormale laboratoriesvar som i tabellen under. Dersom det er hensiktsmessig, bør dosen av samtidig administrert metotreksat og/eller andre legemidler modifiseres eller seponeres, og administrasjonen av tocilizumab bør avbrytes inntil den kliniske situasjonen er vurdert. Da det er mange komorbide tilstander som kan påvirke laboratorieverdiene ved pJIA, bør beslutningen om å seponere tocilizumab på grunn av unormale laboratoriesvar, være basert på en klinisk vurdering av den enkelte pasienten.

- Unormale leverenzymerverdier

Laboratorieverdi	Tiltak
> 1 til 3 x ULN	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig. Ved vedvarende forhøyede verdier innenfor dette området, avbryt behandlingen med tocilizumab inntil ALAT eller ASAT er normalisert.
> 3 til 5 x ULN	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig. Avbryt behandlingen med tocilizumab inntil < 3 x ULN og følg anbefalinger over for > 1 til 3 x ULN.
> 5 x ULN	Seponer tocilizumab. Avgjørelsen om å seponere tocilizumab ved pJIA ved unormale laboratorieverdier skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient.

- Lavt absolutt nøytrofiltall (ANC)

Laboratorieverdi (celler $\times 10^9$ /liter)	Tiltak
ANC > 1	Oppretthold doseringen.
ANC 0,5 til 1	Avbryt behandlingen med tocilizumab. Gjenoppta behandling med tocilizumab når ANC øker til $> 1 \times 10^9$ /liter.
ANC $< 0,5$	Seponer tocilizumab. Avgjørelsen om å seponere tocilizumab ved pJIA ved unormale laboratorieverdier skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient.

- Lavt platetall

Laboratorieverdi (celler x 10 ³ /mikroliter)	Tiltak
50 til 100	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig, Avbryt behandlingen med tocilizumab, Gjenoppta behandlingen med tocilizumab når platetallet er > 100 x 10 ³ /mikroliter.
< 50	Seponer tocilizumab. Avgjørelsen om å seponere tocilizumab ved pJIA ved unormale laboratorieverdier skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient.

Reduksjon av tocilizumabdosen på grunn av unormale laboratoriesvar, er ikke undersøkt hos pJIA-pasienter.

Tilgjengelige data tyder på at klinisk bedring kan sees innen 12 uker etter behandlingsstart med tocilizumab. Fortsett behandling bør revurderes nøye dersom pasienten ikke viser bedring i løpet av denne tiden.

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter > 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Tocilizumab er ikke undersøkt hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Nyrefunksjonen bør monitoreres nøye hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Tocilizumab er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Doseanbefaling kan derfor ikke gis.

Administrasjonsmåte

Tocilizumab skal etter fortynning administreres til RA-, sJIA-, pJIA-, og covid-19-pasienter som en intravenøs infusjon over 1 time.

RA-, sJIA-, pJIA-, og covid-19-pasienter ≥ 30 kg

Tocilizumab skal fortynnes aseptisk til et sluttvolum på 100 ml med steril, pyrogenfri natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

sJIA- og pJIA -pasienter < 30 kg

Tocilizumab skal fortynnes aseptisk til et sluttvolum på 50 ml med steril, pyrogenfri natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Dersom tegn eller symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner oppstår, senk hastigheten eller stopp infusjonen og gi egnede legemidler/støttende behandling umiddelbart, se pkt. 4.4.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktive, alvorlige infeksjoner med unntak av covid-19 (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

RA-, pJIA- og sJIA-pasienter

Infeksjoner

Alvorlige og iblant dødelige infeksjoner har blitt rapportert hos pasienter som får immunsuppressive legemidler, inkludert tocilizumab (se pkt. 4.8, bivirkninger). Tocilizumabbehandling skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner (se pkt. 4.3). Dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon bør behandling med tocilizumab avbrytes inntil infeksjonen er under kontroll (se pkt. 4.8). Det bør utvises forsiktighet ved vurdering av bruk av tocilizumab hos pasienter med residiverende eller kroniske infeksjoner i anamnesen eller underliggende tilstander (f.eks. divertikulitt, diabetes og interstitiell lungesykdom) som kan predisponere for infeksjoner. Overvåkning for snarlig diagnostisering av alvorlig infeksjon anbefales for pasienter som får biologisk behandling for moderat til alvorlig RA, sJIA eller pJIA da symptomer og funn på akutt inflammasjon kan reduseres i forbindelse med suppresjon av akutfasereaksjonen. Effekten av tocilizumab på C-reaktivt protein (CRP), nøytrofiler og infeksjonssymptomer skal vurderes når en pasient evalueres for mulig infeksjon. Pasienter (også inkludert yngre barn med sJIA eller pJIA som ikke har evne til å kommunisere sine symptomer) og foreldre/foresatte av sJIA- eller pJIA-pasienter, skal informeres om at de bør kontakte lege umiddelbart dersom symptomer på infeksjon oppstår, for å sikre rask undersøkelse og adekvat behandling.

Tuberkulose

Som anbefalt for annen biologisk behandling, bør RA-, sJIA- og pJIA-pasienter screenes for latent tuberkulose (TB) før behandling med tocilizumab startes. Pasienter med latent TB bør behandles med standard antimykobakteriell terapi før tocilizumab initieres. Leger gjøres oppmerksom på risikoen for falske negative tuberkulintest og interferon-gamma TB blodprøveresultater, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunsupprimerte.

Pasienter skal instrueres til å søke lege dersom tegn og symptomer (for eksempel vedvarende hoste, tæring / vekttap, lavgradig feber) som kan tyde på en tuberkuloseinfeksjon oppstår under eller etter behandling med tocilizumab.

Viral reaktivering

Viral reaktivering (f.eks. hepatitt B-virus) er blitt rapportert ved biologisk terapi for RA. I kliniske studier med tocilizumab ble pasienter som testet positivt for hepatitt ekskludert.

Komplikasjoner til divertikulitt

Sjeldne tilfeller av divertikulær perforasjon som komplikasjon til divertikulitt har vært rapportert med tocilizumab hos RA-pasienter (se pkt. 4.8). Tocilizumab bør brukes med forsiktighet av pasienter med intestinal ulcerasjon eller divertikulitt i anamnesen. Pasienter med symptomer på komplikasjoner til divertikulitt, f.eks. abdominale smerter, blødning og/eller uforklarlig endring i avføringsmønster med feber, skal undersøkes snarest med tanke på divertikulitt som kan være forbundet med gastrointestinal perforasjon.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner har blitt rapportert i forbindelse med infusjon av tocilizumab (se

pkt. 4.8). Slike reaksjoner kan være mer alvorlig og potensielt dødelige for pasienter som har opplevd hypersensitivitetsreaksjoner under tidligere infusjoner, selv om de har fått premedisinering med kortikosteroider og antihistaminer. Egnert behandling bør være tilgjengelig for øyeblikkelig bruk dersom det oppstår en anafylaktisk reaksjon under administrering av tocilizumab. Hvis en anafylaktisk reaksjon eller annen alvorlig hypersensitivitet/alvorlig infusjonsrelatert reaksjon inntreffer, skal behandling med tocilizumab stoppes umiddelbart og tocilizumab skal seponeres permanent.

Aktiv leversykdom og nedsatt leverfunksjon

Behandling med tocilizumab, spesielt ved samtidig bruk med metotreksat, kan være forbundet med forhøyede hepatiske transaminaser. Det bør derfor utvises forsiktighet når behandling av pasienter med aktiv leversykdom eller nedsatt leverfunksjon vurderes (se pkt. 4.2 og 4.8).

Levertoksisitet

I forbindelse med tocilizumabbehandling har det ofte blitt rapportert forbigående eller intermitterende mild til moderat økning av hepatiske transaminaser (se pkt. 4.8). Økt frekvens av forhøyede verdier ble observert når potensielt hepatotoksiske legemidler (f. eks. metotreksat) ble gitt i kombinasjon med tocilizumab. Når det er klinisk indisert bør andre leverfunksjonstester inkludert bilirubin vurderes.

Det er observert alvorlige tilfeller av legemiddelinduserte leverskader med tocilizumab, inkludert akutt leversvikt, hepatitt og gulsott (se pkt. 4.8). Alvorlig leverskade oppstod fra mellom 2 uker til mer enn 5 år etter oppstart av tocilizumab. Tilfeller av leversvikt som resulterte i levertransplantasjon er rapportert. Pasientene skal rådes til å søke medisinsk hjelp øyeblikkelig ved tegn og symptomer på leverskade.

Det bør utvises forsiktighet ved initiering av tocilizumabbehandling hos pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT $> 1,5 \times$ øvre normalverdi. Hos RA-, pJIA- og sJIA-pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT $> 5 \times$ øvre normalverdi ved baseline anbefales ikke behandling.

Hos RA-, pJIA- og sJIA-pasienter bør ALAT og ASAT måles hver 4. til 8. uke i de første 6 månedene av behandlingen, og deretter hver 12. uke. Anbefalinger om dosejustering og seponering av tocilizumab basert på transaminaseverdier er gitt i pkt. 4.2. Ved ALAT eller ASAT forhøyelser $> 3\text{--}5 \times$ øvre normalverdi som bekreftes med gjentatte prøver bør behandling med tocilizumab avbrytes.

Hematologiske forandringer

Reduserte verdier for nøytrofile granulocytter og trombocytter har oppstått ved behandling med tocilizumab 8 mg/kg i kombinasjon med metotreksat (se pkt. 4.8). Det kan være økt risiko for nøytropeni hos pasienter som tidligere er behandlet med en TNF-antagonist.

For pasienter som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab er initiering ikke anbefalt for pasienter med et absolutt nøytrofiltall (ANC) under 2×10^9 /liter. Det bør utvises forsiktighet ved initiering av tocilizumabbehandling hos pasienter med lave verdier for trombocytter (trombocyttall $< 100 \times 10^3$ /mikroliter). Fortsatt behandling frarådes hos RA-, sJIA- og pJIA-pasienter som utvikler ANC $< 0,5 \times 10^9$ /liter eller trombocyttall $< 50 \times 10^3$ /mikroliter.

Alvorlig nøytropeni kan være assosiert med økt risiko for alvorlige infeksjoner, selv om det hittil ikke har vært noen klar assosiasjon mellom nedgang i nøytrofiler og forekomst av alvorlige infeksjoner i kliniske studier med tocilizumab.

Hos RA-pasienter bør nøytrofile granulocytter og trombocytter monitoreres 4 til 8 uker etter behandlingsstart og deretter i henhold til standard klinisk praksis. Anbefalinger om dosejustering basert på ANC og trombocyttall er gitt i pkt. 4.2.

Hos sJIA- og pJIA-pasienter bør nøytrofile granulocytter og trombocytter monitoreres på tidspunktet for andre infusjon, og deretter i henhold til god klinisk praksis, se pkt. 4.2.

Lipidverdier

Økning i lipidverdier inkludert total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglyserider har vært observert hos pasienter behandlet med tocilizumab (se pkt. 4.8). Hos flertallet av pasientene var

det ikke tegn på økt forekomst av atherogenese, og pasienter med økt total kolesterol responderte på behandling med lipidsenkende legemidler.

Hos sJIA-, pJIA- og RA-pasienter bør måling av lipidverdier gjøres 4 til 8 uker etter at behandling med tocilizumab er startet. Pasienter bør behandles for hyperlipidemi i henhold til lokale kliniske retningslinjer.

Nevrologiske sykdommer

Behandelnde lege bør være oppmerksom på symptomer på nyoppstått demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet. Risiko for slik demyeliniserende sykdom ved bruk av tocilizumab er ukjent på det nåværende tidspunkt.

Maligne lidelser

Pasienter med RA har økt risiko for maligne lidelser. Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for malignitet.

Vaksinasjon

Levende og svekkede levende vaksiner bør ikke gis samtidig med tocilizumab, da klinisk sikkerhet ikke er fastslått. I en randomisert, åpen studie, oppnådde voksne RA-pasienter behandlet med tocilizumab og metotreksat en effektiv responsrate mot vaksiner for både 23-verdig pneumokokkpolysakkarid og tetanustoksoid. Dette var sammenlignbart med responsen sett hos pasienter som kun fikk metotreksat. Det anbefales at alle pasienter, spesielt sJIA- og pJIA-pasienter, er ajour med hensyn til all immunisering i samsvar med gjeldende retningslinjer for immunisering, før oppstart av tocilizumabbehandling. Intervallet mellom levende vaksiner og oppstart av tocilizumabbehandling bør være i samsvar med gjeldende retningslinjer for vaksiner og immunsuppressive midler.

Kardiovaskulær risiko

Pasienter med RA har økt risiko for kardiovaskulære sykdommer og risikofaktorer (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi) bør behandles i henhold til klinisk praksis.

Kombinasjon med TNF-antagonister

Det er ingen erfaring med bruk av tocilizumab kombinert med TNF-antagonister eller annen biologisk behandling av RA-, sJIA- eller pJIA-pasienter. Det anbefales ikke å bruke tocilizumab sammen med andre biologiske legemidler.

Covid-19-pasienter

- Effekten av tocilizumab har ikke blitt fastslått ved behandling av covid-19-pasienter som ikke har forhøyede CRP-nivåer, se pkt. 5.1.
- Tocilizumab skal ikke administreres til covid-19-pasienter som ikke får systemiske kortikosteroider ettersom en økning i dødelighet ikke kan utelukkes i denne undergruppen, se pkt. 5.1.

Infeksjoner

Hos covid-19-pasienter skal tocilizumab ikke administreres dersom pasienten har noen andre pågående alvorlige aktive infeksjoner. Helsepersonell bør utvise forsiktighet når de vurderer bruk av tocilizumab hos pasienter med en historie av tilbakevendende eller kroniske infeksjoner eller med underliggende tilstander (f.eks. divertikulitt, diabetes og interstitiell lungesykdom) som kan predisponere pasienter for infeksjoner.

Levertoksisitet

Sykehusinnlagte pasienter med covid-19 kan ha forhøyede ALAT- eller ASAT-nivåer. Multiorgansvikt med involvering av leveren er kjent som en komplikasjon av alvorlig covid-19. Beslutningen om å administrere tocilizumab bør balansere den potensielle fordelene ved å behandle covid-19 mot den potensielle risikoen ved akutt behandling med tocilizumab. Hos covid-19-pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT over 10 x øvre normalverdi (ULN), frarådes behandling med

tocilizumab. Hos covid-19-pasienter bør ALAT og ASAT monitoreres i henhold til gjeldende standard klinisk praksis.

Hematologiske forandringer

Hos covid-19-pasienter som utvikler ANC < 1 x 10⁹/liter eller trombocytall < 50 x 10³/mikroliter frarådes administrering av behandlingen. Nøytrofile granulocytter og trombocytter bør monitoreres i henhold til gjeldende standard klinisk praksis, se pkt. 4.2.

Pediatrisk populasjon

sJIA-pasienter

Makrofagaktiveringssyndrom (MAS) er en alvorlig, livstruende sykdom som kan utvikles hos sJIA-pasienter. Det er ikke utført kliniske studier med tocilizumab hos pasienter med aktiv MAS.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,5 mg polysorbat 80 (E 433) per 20 mg/ml tocilizumab. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Samtidig administrering av en enkeltdose tocilizumab 10 mg/kg og metotreksat 10-25 mg én gang ukentlig hadde ingen klinisk signifikant effekt på metotreksateksponeringen.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser med samtidig bruk av metotreksat, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) eller kortikosteroider viste ingen påvirkning på clearance for tocilizumab.

Ekspresjon av hepatiske CYP450-enzymmer hemmes av cytokiner, for eksempel IL-6, som stimulerer kronisk inflammasjon. Ekspresjon av CYP450 kan derfor reverseres når behandling med potent cytokinhemmende terapi, som tocilizumab, iverksettes.

In vitro-studier med humane hepatocytter i kultur har vist at IL-6 forårsaket reduksjon av enzymene CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4. Tocilizumab normaliserer ekspresjonen av disse enzymene.

I en studie med RA-pasienter ble nivåene for simvastatin (CYP3A4) senket med 57 % en uke etterfulgt av en enkeltdose tocilizumab til nivået likt, eller litt høyere enn det som var observert hos friske individer.

Ved oppstart eller seponering av behandling med tocilizumab bør pasienter som tar legemidler som justeres individuelt, og som metaboliseres via CYP450 3A4, 1A2 eller 2C9 (f.eks. metylprednisolon, deksametason, (med mulighet for seponeringssyndrom av oral glukokortikoid), atorvastatin, kalsiumkanalblokkere, teofyllin, warfarin, fenprokumon, fenytoin, ciklosporin eller benzodiazepiner), monitoreres da doseøkning kan bli nødvendig for å beholde terapeutisk effekt. På grunn av den lange halveringstiden ($t_{1/2}$) kan effekten av tocilizumab på CYP450-enzymaktiviteten vedvare i flere uker etter seponering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under og i opptil 3 måneder etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det finnes ikke tilstrekkelige data på bruk av tocilizumab hos gravide kvinner. En dyrestudie har vist en økt risiko for spontanabort/fosterdød ved høy dose (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent.

Tocilizumab skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Det er ukjent om tocilizumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelse av tocilizumab i melk er ikke undersøkt hos dyr. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med tocilizumab skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Tilgjengelige ikke-kliniske data antyder ingen effekt av behandling med tocilizumab på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tocilizumab har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8 svimmelhet).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene (forekom hos ≥ 5 % av pasientene behandlet med tocilizumab som monoterapi eller i kombinasjon med DMARDs for RA, sJIA og pJIA) var øvre luftveisinfeksjoner, nasofaryngitt, hodepine, hypertensjon og økt ALAT.

De mest alvorlige bivirkningene var alvorlige infeksjoner, komplikasjoner til divertikulitt og overfølsomhetsreaksjoner.

De mest vanlige rapporterte bivirkningene (forekom hos ≥ 5 % av pasientene behandlet med tocilizumab for covid-19) var forhøyede hepatiske transaminaser, forstoppelse og urinveisinfeksjon.

Bivirkninger fra kliniske studier og/eller erfaring etter markedsføring med tocilizumab basert på spontan kasuistikk, kasuistikk fra litteraturen og tilfeller fra ikke-intervensjons-studieprogrammer er vist i tabell 1 og tabell 2 etter MedDRA-organklasser. Tilhørende frekvenskategori for hver bivirkning er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

RA-pasienter

Sikkerhetsprofilen for tocilizumab har blitt studert i 4 placebokontrollerte studier (studie II, III, IV og V), en metotreksat-kontrollert studie (studie I) og deres forlengelsesperioder (se pkt. 5.1). Den dobbeltblinde kontrollperioden var 6 måneder i fire studier (studie I, III, IV og V) og var opptil to år i en studie (studie II). I de dobbeltblinde studiene fikk 774 pasienter tocilizumab 4 mg/kg i kombinasjon med metotreksat, 1 870 pasienter fikk tocilizumab 8 mg/kg i kombinasjon med metotreksat eller andre DMARDs og 288 pasienter fikk tocilizumab 8 mg/kg som monoterapi.

Populasjonen med langtidseksponering inkluderer alle pasienter som fikk minst én dose tocilizumab enten i den dobbeltblinde kontrollperioden eller i den åpne forlengelsesfasen av studien. Av de 4 009 pasientene i denne populasjonen, fikk 3 577 pasienter behandling i minst 6 måneder, 3 296 i

minst ett år, 2 806 fikk behandling i minst to år og 1 222 i tre år.

Tabell 1. Liste over bivirkninger som oppstod hos RA-pasienter som fikk tocilizumab som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat eller andre DMARDs i den dobbeltblinde kontrollperioden eller fra erfaring etter markedsføring

MedDRA- organklassesyste m	Frekvenskategorier med foretrukne betegnelser			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveis- infeksjoner	Cellulitt, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni, Nøytropeni, Hypofibrinogenemi		
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaksi (dødelig) ^{1, 2, 3}
Endokrine sykdommer			Hypotyreoidisme	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyper- kolesterolem i*		Hyper- triglyseridemi	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, Svimmelhet		
Øyesykdommer		Konjunktivitt		
Karsykdommer		Hypertensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, Dyspné		
Gastrointestinale sykdommer		Abdominale smerter, Munnulcerasjon, Gastritt	Stomatitt, Magesår	
Sykdommer i lever og galleveier				Legemiddel- indusert leverskade, Hepatitt, Gulsott Svært sjeldne: Leversvikt
Hud- og underhuds- sykdommer		Utslett, Pruritus, Urtikaria		Stevens- Johnson syndrom ³
Sykdommer i nyre og urinveier			Nefrolitt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Perifert ødem, Hypersensitivitets- reaksjoner		
Undersøkelser		Forhøyede hepatiske transaminaser, Vektøkning, Forhøyet total bilirubin*		

* Inkluderer økte verdier ved rutinemessige laboratoriekontroller (se tekst under)

¹ Se pkt. 4.3

² Se pkt. 4.4

³ Denne bivirkningen ble identifisert gjennom overvåkning etter markedsføring, men ikke observert i kontrollerte kliniske studier. Frekvenskategorien er anslått som den øvre grensen av 95 % konfidensintervall, beregningen er basert på det totale antall pasienter som ble eksponert for tocilizumab i kliniske studier.

Infeksjoner

I de 6-måneders kontrollerte studiene var hyppigheten av rapporterte infeksjoner med tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARD-behandling 127 hendelser per 100 pasientår mot 112 hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk placebo pluss DMARDs. I populasjonen med langtidseksponering var den totale hyppigheten av infeksjoner med tocilizumab 108 hendelser per 100 pasientår.

I 6-måneders kontrollerte kliniske studier var hyppigheten av alvorlige infeksjoner med tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARDs 5,3 hendelser per 100 pasientår sammenlignet med 3,9 hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk placebo pluss DMARDs. I monoterapi studien var hyppigheten av alvorlige infeksjoner 3,6 hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk tocilizumab og 1,5 hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk metotreksat.

I populasjonen med langtidseksponering var den totale hyppigheten av alvorlige infeksjoner (bakterielle, virale og sopp) 4,7 hendelser per 100 pasientår. Rapporterte alvorlige infeksjoner, noen dødelige, inkluderte aktiv tuberkulose, som kunne utarte seg som intrapulmonal eller ekstrapulmonal sykdom, invasive pulmonale infeksjoner inkludert kandidiasis, aspergillose, koksidioidomykose og pneumosystisinfeksjon (*pneumocystis jirovecii*), pneumoni, cellulitt, herpes zoster, gastroenteritt, divertikulitt, sepsis og bakteriell artritt. Tilfeller av opportunistiske infeksjoner er rapportert.

Interstitiell lungesykdom

Nedsatt lungefunksjon kan øke risikoen for å utvikle infeksjoner. Det har blitt rapportert tilfeller av interstitiell lungesykdom etter markedsføring (inkludert pneumonitt og pulmonal fibrose), hvor noen hadde dødelig utgang.

Gastrointestinale perforasjoner

I løpet av de kontrollerte 6-måneders kliniske studiene var raten av gastrointestinale perforasjoner 0,26 tilfeller per 100 pasientår med tocilizumabterapi. I populasjonen for langtidseksponering var den totale raten av gastrointestinale perforasjoner 0,28 tilfeller per 100 pasientår. Rapporter om gastrointestinale perforasjoner fra tocilizumab var primært rapportert som komplikasjoner av divertikulitt inkludert generalisert purulent peritonitt, nedre gastrointestinale perforasjoner, fistler og abscesser.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I de 6-måneders kontrollerte studiene var bivirkninger forbundet med infusjon (utvalgte hendelser som oppstod i løpet av eller innen 24 timer etter infusjon) rapportert hos 6,9 % av pasientene i gruppen som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARD og hos 5,1 % i gruppen som ble fikk placebo pluss DMARD. Hendelser rapportert i løpet av infusjonen var primært hypertensjon. Hendelser som ble rapportert innen 24 timer etter avsluttet infusjon var hodepine og hudreaksjoner (utslett, urtikaria). Disse hendelsene begrenset ikke behandlingen.

Hyppigheten av anafylaktiske reaksjoner (oppstod hos totalt 8 av 4009 pasienter, 0,2 %) var flere ganger høyere med dosering 4 mg/kg enn med dosering 8 mg/kg. Klinisk signifikante hypersensitivitetsreaksjoner som var forbundet med tocilizumab, og som nødvendiggjorde behandlingsstans ble rapportert hos totalt 56 av 4009 pasienter (1,4 %) behandlet med tocilizumab i de kontrollerte og åpne, kliniske studiene. Disse reaksjonene ble hovedsakelig observert i løpet av andre til femte infusjon med tocilizumab (se pkt. 4.4). Etter markedsføring har fatal anafylaksi blitt rapportert under behandling med tocilizumab (se pkt. 4.4).

Hematologiske forandringer:

Nøytrofiler

I de 6 måneders kontrollerte studiene oppstod reduksjon i antall nøytrofile granulocytter $< 1 \times 10^9/\text{liter}$ hos 3,4 % av pasientene som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARDs sammenlignet med $< 0,1$ % av

pasientene som fikk placebo pluss DMARDs. Omtrent halvparten av pasientene som utviklet $ANC < 1 \times 10^9/\text{liter}$ gjorde det innen 8 uker etter terapistart. Reduksjon til $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ ble rapportert hos 0,3 % av pasientene som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARDs. Infeksjoner med nøytropeni har vært rapportert.

I løpet av den dobbeltblinde kontrollerte perioden og med langtidseksponering, var det tendens og tilfeller av reduksjon i antall nøytrofile som var samsvarende med det som var sett i de 6-måneders kontrollerte kliniske studiene.

Blodplater

I de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod det reduksjon i platetall til $< 100 \times 10^3/\text{mikroliter}$ hos 1,7 % av pasientene som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARDs sammenlignet med < 1 % av de som fikk placebo pluss DMARDs. Disse reduksjonene oppstod uten at blødninger ble rapportert.

I løpet av den dobbeltblinde kontrollerte perioden og med langtidseksponering, var det tendens og tilfeller av reduksjon i antall blodplater som var samsvarende med det som var sett i de 6-måneders kontrollerte kliniske studiene.

Svært sjeldne tilfeller av pancytopeni er rapportert etter markedsføring.

Økning av hepatiske transaminaser

I løpet av de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod det forbigående forhøyelser av ALAT/ASAT $> 3 \times$ øvre normalverdi hos 2,1 % av pasientene som fikk tocilizumab 8 mg/kg mot 4,9 % av pasientene som fikk metotreksat og hos 6,5 % av pasientene som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARDs mot 1,5 % av pasientene som fikk placebo pluss DMARDs.

Samtidig bruk av potensielt hepatotoksiske legemidler (f. eks. metotreksat) og tocilizumab resulterte i økt hyppighet av forhøyede leverenzymmer. Forhøyelser av ALAT/ASAT $> 5 \times$ øvre normalverdi ble observert hos 0,7 % av pasienter som fikk tocilizumab som monoterapi og hos 1,4 % av pasienter som fikk tocilizumab pluss DMARDs. For de fleste av disse ble behandlingen med tocilizumab permanent seponert. Insidens av indirekte bilirubinverdier over øvre normalgrense, påvist i rutineprøver, er 6,2 % hos pasienter behandlet med 8 mg/kg tocilizumab + DMARD i løpet av den dobbeltblinde kontrollperioden. En total på 5,8 % av pasientene fikk forhøyete verdier for indirekte bilirubin på > 1 til $2 \times$ ULN og 0,4 % hadde en økning på $> 2 \times$ ULN.

I løpet av den dobbeltblinde kontrollerte perioden og med langtidseksponering, var det tendens og tilfeller av forhøyelser av ALAT/ASAT samsvarende med det som var sett i de 6-måneders kontrollerte kliniske studiene.

Lipidparametere

I de kontrollerte 6-måneders studiene ble økning av lipidparametere som total kolesterol, triglyserider, LDL-kolesterol og/eller HDL-kolesterol ofte observert. Ved rutinemonitorering fikk ca. 24 % av pasientene som fikk tocilizumab i kliniske studier påvist vedvarende økning i total kolesterol $\geq 6,2$ mmol/liter, og 15 % opplevde en vedvarende økning i LDL til $\geq 4,1$ mmol/liter. Forhøyede lipidparametre responderte på behandling med lipidsenkende legemidler.

I løpet av den dobbeltblinde kontrollerte perioden og med langtidseksponering, var det tendens og tilfeller av økning i lipidparametrene som var samsvarende med det som var sett i de 6 måneders kontrollerte studiene.

Maligniteter

De kliniske data er utilstrekkelige for å fastslå insidens av malign sykdom etter eksponering for tocilizumab. Langvarige sikkerhetsstudier pågår.

Hudreaksjoner

Sjeldne tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom er rapportert etter markedsføring.

Pasienter med covid-19

Sikkerhetsevalueringen av tocilizumab i covid-19 var basert på 3 randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier (studiene ML42528, WA42380 og WA42511). Totalt 974 pasienter ble eksponert til tocilizumab i disse studiene. Innsamlingen av sikkerhetsdata fra RECOVERY-studien var begrenset og er ikke presentert her.

Følgende bivirkninger, oppført etter MedDRA-organklasser i tabell 2, har blitt bedømt fra hendelser som oppsto i minst 3 % av pasienter behandlet med tocilizumab og var mer vanlig enn hos pasienter på placebo i den samlede sikkerhetsevaluerbare populasjonen fra kliniske studier ML42528, WA42380 og WA42511.

Tabell 2: Liste over bivirkninger¹ identifisert i den samlede sikkerhetsevaluerbare populasjonen i kliniske studier med tocilizumab hos covid-19-pasienter²

MedDRA- organklasser	Vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi
Psykiatriske lidelser	Angst, Insomni
Karsykdommer	Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse, Diaré, Kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyede hepatiske transaminaser

¹ Pasienter telles én gang for hver kategori uavhengig av antall reaksjoner

² Inkluderer bedømte reaksjoner rapportert i studiene WA42511, WA42380 og ML42528

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

I den samlede sikkerhetsevaluerbare populasjonen fra studiene ML42528, WA42380 og WA42511, var frekvensen av infeksjon/alvorlig infeksjonshendelse balansert mellom covid-19-pasienter som fikk tocilizumab (30,3 %/18,6 %, n = 974) versus placebo (32,1 %/22,8 %, n = 483).

Sikkerhetsprofilen observert i behandlingsgruppen for systemiske kortikosteroider ved baseline var i samsvar med sikkerhetsprofilen til tocilizumab fra den totale populasjonen presentert i tabell 2. I denne undergruppen oppsto infeksjoner og alvorlige infeksjoner hos henholdsvis 27,8 % og 18,1 % av pasientene behandlet med intravenøs tocilizumab og henholdsvis 30,5 % og 22,9 % av pasientene behandlet med placebo.

Unormale laboratorieprøver

Forekomsten av unormale laboratorieprøver var generelt likt mellom pasienter med covid-19 som fikk én eller to doser av intravenøs tocilizumab sammenlignet med de som fikk placebo i de randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studiene med få unntak. Nedgang i trombocytter og nøytrofile granulocytter og økning av ALAT og ASAT var hyppigere blant pasienter som fikk intravenøs tocilizumab versus placebo (se pkt. 4.2 og 4.4).

sJIA- og pJIA-pasienter

Sikkerhetsprofilen for tocilizumab i den pediatrike populasjonen er oppsummert i punktene for pJIA og sJIA under. Generelt er bivirkninger ved bruk hos pJIA- og sJIA-pasienter like de som er sett hos RA-pasienter, se pkt. 4.8.

Bivirkningene for pJIA- og sJIA-pasienter behandlet med tocilizumab er oppført i tabell 3 og presentert etter MedDRA-organklasser. Tilhørende frekvenskategori for hver bivirkning er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$).

Tabell 3: Liste over bivirkninger som oppstod hos sJIA- eller pJIA- pasienter som i kliniske studier fikk tocilizumab som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

MedDRA- organklasser	Foretrukket betegnelse	Frekvens		
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
	Øvre luftveisinfeksjoner	pJIA, sJIA		
	Nasofaryngitt	pJIA, sJIA		
Nevrologiske sykdommer				
	Hodepine	pJIA	sJIA	
Gastrointestinale sykdommer				
	Kvalme		pJIA	
	Diaré		pJIA, sJIA	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
	Infusjonsrelaterte reaksjoner		pJIA ¹ , sJIA ²	
Undersøkelser				
	Forhøyede hepatiske transaminaser		pJIA	
	Nedsatt antall nøytrofile	sJIA	pJIA	
	Nedsatt antall blodplater		sJIA	pJIA
	Økt kolesterolnivå		sJIA	pJIA

1. Infusjonsrelaterte reaksjoner hos pJIA-pasienter ble inkludert, men ikke begrenset til hodepine, kvalme og hypotensjon.

2. Infusjonsrelaterte reaksjoner hos sJIA-pasienter ble inkludert, men ikke begrenset til utslett, urtikaria, smerter i mellomgulvet, leddsmerter og hodepine.

pJIA-pasienter

Sikkerhetsprofilen for intravenøs tocilizumab ved pJIA er studert hos 188 pasienter i alderen 2 til 17 år. Den totale eksponeringen var 184,4 pasientår. Frekvensen av bivirkninger hos pJIA-pasienter er gitt i tabell 3. Bivirkningene hos pJIA-pasienter var av samme type som de som var sett hos RA- og sJIA-pasienter, se pkt. 4.8. Sammenlignet med den voksne RA-populasjonen, var tilfeller av nasofaryngitt, hodepine, kvalme og nedsatt antall nøytrofile hyppigere rapportert hos pJIA-populasjonen. Tilfeller av økt kolesterol var rapportert med en lavere frekvens hos pJIA-populasjonen enn hos den voksne RA-populasjonen.

Infeksjoner

Frekvensen av infeksjoner i hele befolkningen som ble eksponert for tocilizumab var 163,7 per 100 pasientår. De vanligste bivirkningene som ble observert var nasofaryngitt og øvre luftveisinfeksjoner. Frekvensen av alvorlige infeksjoner var numerisk høyere hos pasienter < 30 kg som ble behandlet med 10 mg/kg tocilizumab (12,2 per 100 pasientår) sammenlignet med pasienter ≥ 30 kg, behandlet med 8 mg/kg tocilizumab (4,0 per 100 pasientår). Forekomsten av infeksjoner som førte til doseseposering var også tallmessig høyere hos pasienter < 30 kg som ble behandlet med 10 mg/kg tocilizumab (21,4 %) sammenlignet med pasienter ≥ 30 kg, behandlet med 8 mg/kg tocilizumab (7,6 %).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

For pJIA-pasienter er infusjonsrelaterte reaksjoner definert som alle bivirkninger som oppstod under eller innen 24 timer etter infusjonen. I hele befolkningen som ble eksponert for tocilizumab, opplevde 11 pasienter (5,9 %) infusjonsrelaterte reaksjoner under infusjonen og 38 pasienter (20,2 %) opplevde en bivirkning innen 24 timer etter en infusjon. De vanligste bivirkningene som oppstod under infusjon var hodepine, kvalme og hypotensjon. De vanligste bivirkningene innen 24 timer etter infusjon var svimmelhet og hypotensjon. Generelt, observerte bivirkninger under eller innen 24 timer etter en

infusjon var av samme type som de som var sett hos RA- og sJIA-pasienter, se pkt. 4.8.

Ingen klinisk signifikante hypersensitivitetsreaksjoner assosiert med tocilizumab og ingen hendelser som krevde seponering av tocilizumab ble rapportert.

Nøytrofiler

Den rutinemessige laboratorieovervåkingen av alle pasientene som ble behandlet med tocilizumab, viser reduksjon i antall nøytrofile til under 1×10^9 /liter hos 3,7 % av pasientene.

Blodplater

Den rutinemessige laboratorieovervåkingen av alle pasientene som ble behandlet med tocilizumab, viser reduksjon i antall blodplater til $\leq 50 \times 10^3$ /mikroliter uten relaterte blødninger hos 1 % av pasientene.

Forhøyede levertransaminaser

Den rutinemessige laboratorieovervåkingen av alle pasientene som ble behandlet med tocilizumab, viser økt ALAT- eller ASAT-nivå til $\geq 3 \times \text{ULN}$ (øvre normalverdi) hos henholdsvis 3,7 % og < 1 % av pasientene.

Lipidparametre

Under den rutinemessige laboratorieovervåkingen i studien WA19977 med intravenøs tocilizumab opplevde henholdsvis 3,4 % og 10,4 % av pasientene en økning etter baseline av verdiene for LDL-kolesterol til ≥ 130 mg/dl og totalkolesterol til ≥ 200 mg/dl i løpet av studiebehandlingen.

sJIA-pasienter

Sikkerhetsprofilen for intravenøs tocilizumab ved sJIA er studert hos 112 pasienter i alderen 2 til 17 år. I den 12-ukers, dobbeltblinde kontrollerte delen av studien ble 75 pasienter behandlet med tocilizumab (8 mg/kg eller 12 mg/kg avhengig av kroppsvekt). Etter 12 uker eller ved tidspunktet for bytte til tocilizumab på grunn av forverring av sykdommen, ble pasientene behandlet i den åpne forlengelsesfasen.

Generelt var bivirkningene hos sJIA-pasienter av samme type som hos RA-pasienter, se pkt. 4.8. Frekvensen av bivirkninger hos sJIA-pasienter er gitt i tabell 3. Sammenlignet med den voksne RA-populasjonen, var tilfeller av nasofaryngitt, nedsatt antall nøytrofile, forhøyet nivå levertransaminaser og diaré, hyppigere rapportert hos sJIA-populasjonen. Tilfeller av økt kolesterol var rapportert med en lavere frekvens hos sJIA-populasjonen enn hos RA-populasjonen.

Infeksjoner

I den 12-ukers kontrollerte delen av studien var den totale infeksjonsraten i gruppen med intravenøs tocilizumab 344,7 per 100 pasientår, mot 287,0 per 100 pasientår i placebogruppen. I den åpne forlengelsesfasen (Del II) var den totale infeksjonsraten omtrent den samme; 306,6 per 100 pasientår.

I den 12-ukers kontrollerte delen av studien var raten av alvorlige infeksjoner i gruppen med intravenøs tocilizumab 11,5 per 100 pasientår. Etter ett år i den åpne forlengelsesfasen var totalraten av alvorlige infeksjoner stabil; 11,3 per 100 pasientår. Rapporterte alvorlige infeksjoner var omtrent den samme som for RA-pasienter, med tillegg av varicella og otitis media.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner er definert som alle bivirkninger som oppstod under eller innen 24 timer etter infusjonen. I den 12-ukers kontrollerte fasen opplevde 4 % av pasientene fra tocilizumabgruppen bivirkninger under infusjon. En bivirkning (angiødem) ble betraktet som alvorlig og livstruende, og pasienten ble ekskludert fra studiebehandlingen.

I den 12-ukers kontrollerte delen av studien opplevde 16 % av pasientene i tocilizumabgruppen og 5,4 % av pasientene i placebogruppen en bivirkning innen 24 timer etter infusjon. I tocilizumabgruppen var bivirkningene blant annet utslett, urtikaria, diaré, epigastrisk ubehag, artralgi

og hodepine. Én av disse bivirkningene, urtikaria, ble betraktet som alvorlig.

Klinisk signifikante overfølsomhetsreaksjoner relatert til tocilizumab som krevde seponering av behandlingen, ble rapportert hos 1 av 112 pasienter (< 1 %) behandlet med tocilizumab under den kontrollerte delen av studien og før og under den åpne forlengelsesfasen.

Nøytrofiler

Under den rutinemessige laboratorieovervåkingen i den 12-ukers kontrollerte delen av studien forekom reduksjon i antall nøytrofiler til under 1×10^9 /liter hos 7 % av pasientene i tocilizumabgruppen, mens ingen reduksjon forekom i placebogruppen.

I den åpne forlengelsesfasen forekom en reduksjon av antall nøytrofiler til under 1×10^9 /liter, hos 15 % i tocilizumabgruppen.

Blodplater

Under den rutinemessige laboratorieovervåkingen i den 12-ukers kontrollerte delen av studien forekom en reduksjon av antall blodplater til $\leq 100 \times 10^3$ /mikroliter hos 3 % av pasientene i placebogruppen og hos 1 % i tocilizumabgruppen.

I den åpne forlengelsesfasen forekom en reduksjon av antall blodplater til under 100×10^3 /mikroliter, hos 3 % av pasientene i tocilizumabgruppen, uten relaterte blødninger.

Forhøyede levertransaminaser

Under den rutinemessige laboratorieovervåkingen i den 12-ukers kontrollerte delen av studien økte ALAT- eller ASAT-nivået til $\geq 3 \times \text{ULN}$ (øvre normalverdi) hos henholdsvis 5 % og 3 % av pasientene i tocilizumabgruppen og hos 0 % i placebogruppen.

I den åpne forlengelsesfasen økte ALAT- eller ASAT-nivået til $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos henholdsvis 12 % og 4 % av pasientene i tocilizumabgruppen.

Immunoglobulin G

IgG-nivåer synker i løpet av behandlingen. 15 pasienter opplevde en senkning til den nedre grense av normalverdien i løpet av studien.

Lipidparametre

Under den rutinemessige laboratorieovervåkingen i den 12-ukers kontrollerte delen (studien WA18221) opplevde henholdsvis 13,4 % og 33,3 % av pasientene en økning etter baseline av verdiene for LDL-kolesterol til ≥ 130 mg/dl og totalkolesterol til ≥ 200 mg/dl i løpet av studiebehandlingen.

I den åpne forlengelsesfasen (studien WA18221) opplevde henholdsvis 13,2 % og 27,7 % av pasientene en økning etter baseline av verdiene for LDL-kolesterol til ≥ 130 mg/dl og totalkolesterol til ≥ 200 mg/dl i løpet av studiebehandlingen.

Immunogenisitet

Anti-tocilizumab-antistoffer kan utvikles under behandling med tocilizumab. Det kan være en sammenheng mellom utvikling av antistoffer og klinisk respons eller bivirkninger.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrensede data tilgjengelig vedrørende overdosering av tocilizumab. Et tilfelle av utilsiktet overdosering ble rapportert der en pasient med multippelt myelom fikk en enkeltdose på 40 mg/kg. Ingen bivirkninger ble observert.

Ingen alvorlige bivirkninger ble observert hos friske frivillige som fikk enkeltdoser på opptil 28 mg/kg, selv om doseavhengig nøytropeni ble observert.

Pediatrisk populasjon

Ingen tilfeller av overdose hos barn og ungdom har blitt observert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, interleukinhemmere. ATC-kode: L04AC07.

Tofidence er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Tocilizumab bindes spesifikt til både løselige og membranbundne IL-6-reseptorer (sIL-6R og mIL-6R). Det er vist at tocilizumab inhiberer sIL-6R- og mIL-6R-mediert signalering. IL-6 er et pleiotropisk proinflammatorisk cytokin som produseres av en rekke celletyper, inkludert T- og B-celler, monocytter og fibroblaster. IL-6 er involvert i forskjellige fysiologiske prosesser som T-celleaktivering, induksjon av immunglobulinsekresjon, induksjon av hepatisk akutfaseprotein-syntese og stimulering av hematopoese. IL-6 synes å være medvirkende i patogenesen av sykdommer som inflammasjonssykdommer, osteoporose og neoplasia.

Farmakodynamiske effekter

Kliniske studier med RA-pasienter behandlet med tocilizumab viser rask reduksjon av CRP, senkningsreaksjon (SR), serumamyloid A (SAA) og fibrinogen. Behandling med tocilizumab er forbundet med reduksjon i platetall innenfor normalverdiene, som er forenlig med effekten på akutfase-reaktanter. Økning i hemoglobinnivå er sett. Dette skyldes at tocilizumab reduserer IL-6-drevet hepcidinproduksjon som øker tilgjengeligheten av jern. Hos pasienter behandlet med tocilizumab ble det sett reduksjon i CRP-nivå til normalverdier så tidlig som i uke 2. Reduksjonen ble opprettholdt mens behandlingen pågikk.

Hos friske individer som ble gitt tocilizumab i doser fra 2 til 28 mg/kg, avtok absolutt nøytrofiltall til sitt laveste nivå 3 til 5 dager etter administrering. Deretter økte antall nøytrofile i et doseavhengig forhold tilbake til «baseline». Pasienter med revmatoid artritt viste en lik tendens av absolutt nøytrofiltall etter administrering av tocilizumab (se pkt. 4.8). Hos covid-19-pasienter med én dose 8 mg/kg tocilizumab administrert intravenøst ble det sett reduksjon i CRP-nivå til normalverdier så tidlig som på dag 7.

RA-pasienter

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av tocilizumab ved lindring av symptomer og funn ved RA ble undersøkt i fem randomiserte, dobbeltblinde multisenterstudier. Studie I-V inkluderte pasienter ≥ 18 år med aktiv RA, diagnostisert i henhold til American College of Rheumatology (ACR)-kriterier og som hadde minst åtte ømme og

seks hovne ledd ved behandlingsstart.

I studie I ble tocilizumab administrert intravenøst hver fjerde uke som monoterapi. I studie II, III og V ble tocilizumab administrert intravenøst hver fjerde uke i kombinasjon med metotreksat versus placebo kombinert med metotreksat. I studie IV ble tocilizumab administrert intravenøst hver fjerde uke i kombinasjon med andre DMARDs versus placebo kombinert med andre DMARDs. Primært endepunkt for alle fem studiene var andel pasienter som oppnådde ACR 20-respons ved uke 24.

Studie I evaluerte 673 pasienter som ikke hadde blitt behandlet med metotreksat de siste seks måneder før randomisering, og som ikke hadde avsluttet tidligere metotreksatbehandling på grunn av klinisk viktige toksiske effekter eller mangel på effekt. De fleste (67 %) av pasientene var metotreksat-naive. Tofidence 8 mg/kg ble gitt som monoterapi hver fjerde uke. Kontrollgruppen fikk ukentlig metotreksat (dosetitrert fra 7,5 mg til maksimalt 20 mg ukentlig i løpet av en åtteukers periode).

Studie II gikk over to år og hadde planlagte analyser ved uke 24, uke 52 og uke 104. 1196 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons på metotreksat ble evaluert. Tocilizumab 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt som blindet behandling hver fjerde uke i 52 uker, kombinert med stabil dose metotreksat (10-25 mg ukentlig). Etter uke 52 kunne alle pasientene motta åpen behandling med tocilizumab 8 mg/kg. Av de pasientene som fullførte studien som opprinnelig var randomisert til placebo + metotreksat, fikk 86% åpen tocilizumab 8 mg/kg i år 2. Det primære endepunktet ved uke 24 var andel pasienter som oppnådde ACR 20-respons. Ved uke 52 og uke 104 var de koprimære endepunktene forebygging av leddskade og forbedring av fysisk funksjon.

Studie III evaluerte 623 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons på metotreksat. Tocilizumab 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt hver fjerde uke i kombinasjon med stabil dose metotreksat (10 mg til 25 mg ukentlig).

Studie IV evaluerte 1220 RA-pasienter med utilstrekkelig respons på eksisterende behandling, inkludert en eller flere DMARDs. Tocilizumab 8 mg/kg eller placebo ble gitt hver fjerde uke i kombinasjon med stabile doser DMARDs.

Studie V evaluerte 499 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons eller som var intolerante overfor en eller flere TNF-hemmere. Behandling med TNF-hemmere ble avsluttet før randomisering. Tocilizumab 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt hver fjerde uke i kombinasjon med stabil dose metotreksat (10 mg til 25 mg ukentlig).

Klinisk respons

Pasienter behandlet med tocilizumab 8 mg/kg hadde signifikant høyere ACR 20-, 50-, 70-responsrater etter 6 måneder i alle studiene, sammenlignet med kontrollgruppene (tabell 4). Studie I viste at tocilizumab 8 mg/kg ga signifikant bedre effekt enn den aktive kontrollen metotreksat.

Behandlingseffekten var tilsvarende for pasientene uavhengig av status for revmatoid faktor, alder, kjønn, rase, antall tidligere behandlinger eller sykdomsstatus. Effekten kom raskt (så tidlig som etter 2 uker) og responsen fortsatte å øke med behandlingens varighet. Vedvarende respons ble sett i over 3 år i de åpne forlengelsesstudiene I-V.

Hos pasienter som ble behandlet med tocilizumab 8 mg/kg ble det påvist signifikante forbedringer i alle individuelle komponenter av ACR-respons, inkludert ømme og hovne ledd, pasientens og legens helhetlige bedømmelse, "disability index scores", smertebedømmelse og CRP, sammenlignet med pasienter som fikk placebo pluss metotreksat eller andre DMARDs i alle studier.

Pasienter i studiene I-V hadde en gjennomsnittlig DAS28 (Disease Activity Score) på 6,5-6,8 ved utgangsnivået. En signifikant reduksjon i DAS28 (gjennomsnittlig forbedring) på 3,1-3,4 fra utgangsnivået ble observert hos pasienter behandlet med tocilizumab sammenlignet med kontrollpasienter (1,3-2,1). Andelen pasienter som oppnådde en klinisk DAS28-remisjon (DAS28 < 2,6) var signifikant høyere hos pasienter som fikk tocilizumab (28-34 %) sammenlignet med 1-12 % av kontrollpasientene etter 24 uker. I studie II oppnådde 65 % av pasientene DAS28 < 2,6 etter

uke 104 sammenlignet med 48 % ved 52 uker og 33 % av pasientene ved uke 24.

I en samleanalyse av studie II, III og IV var andelen pasienter som fikk ACR20-, 50- og 70-respons signifikant høyere (henholdsvis 59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, 18 % vs. 11 %) i gruppen som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARD vs. gruppen som fikk tocilizumab 4 mg/kg pluss DMARD ($p < 0,03$). Likedan var andelen pasienter som fikk DAS28 remisjon ($\text{DAS28} < 2,6$) signifikant høyere (henholdsvis 31 % vs. 16 %) hos pasienter som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARD enn hos pasienter som fikk tocilizumab 4 mg/kg pluss DMARD ($p < 0,0001$).

Tabell 4. ACR-respons i placebo-/ metotreksat-/DMARD-kontrollerte studier (% pasienter)

	Studie I AMBITION		Studie II LITHE		Studie III OPTION		Studie IV TOWARD		Studie V RADIATE	
Uke	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 - Tocilizumab

MTX - Metotreksat

PBO - Placebo

DMARD - Sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler

** - $p < 0,01$, TCZ vs. PBO + MTX / DMARDs

*** - $p < 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX / DMARDs

Viktig klinisk respons

Etter 2 år med behandling med tocilizumab pluss metotreksat oppnådde 14 % av pasientene en stor klinisk respons (vedlikehold av en ACR70-respons for 24 uker eller mer).

Radiografisk respons

I studie II hos pasienter med utilstrekkelig respons på metotreksat ble hemming av strukturelle leddskader vurdert radiografisk og uttrykt som endring i modifisert «Sharp»-score, erosjonsscore og leddavsmalningsscore. Hemming av strukturell leddskade ble vist ved signifikant mindre radiografisk progresjon hos pasienter som fikk tocilizumab enn hos kontrollgruppen (tabell 5).

I den åpne forlengelsen av fase II-studien var inhiberingen av progresjon av strukturell leddskade hos pasienter behandlet med tocilizumab pluss metotreksat vedlikeholdt i det andre året av behandlingen. Den største endringen fra utgangspunktet ved uke 104 i total «Sharp-Genant»-score var signifikant lavere for pasienter randomisert til tocilizumab 8 mg/kg pluss metotreksat ($p < 0,0001$) sammenlignet med pasienter som var randomisert til placebo pluss metotreksat.

Tabell 5. Radiografiske gjennomsnittlige endringer i løpet av 52 uker i studie II

	PBO + MTX (+TCZ fra uke 24) N=393	TCZ 8 mg/kg + MTX N=398
total «Sharp-Genant»-score	1,13	0,29*
Erosjonsscore	0,71	0,17*
JSN-score	0,42	0,12**

PBO - Placebo
 MTX - Metotreksat
 TCZ - Tocilizumab
 JSN - Leddavsmaalning
 * - $p \leq 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX
 ** - $p < 0,005$, TCZ vs. PBO + MTX

Etter ett års behandling med tocilizumab pluss metotreksat, hadde 85 % av pasientene (n=348) ingen progresjon i strukturell leddskade, definert ved en endring i total «Sharp»-score på null eller mindre, sammenlignet med 67 % av pasienter som fikk placebo pluss metotreksat (n=290) ($p \leq 0,001$). Dette forblir konstant etter 2 år med behandling (83 %; n=353). Nittitre prosent (93 %; n=271) av pasientene hadde ingen progresjon mellom uke 52 og uke 104.

Helserelaterte effekter og livskvalitet

Pasienter som fikk behandling med tocilizumab oppga forbedring i alle pasientrapporterte parametere (Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), Short Form-36 og Functional Assessment of Chronic Illness Therapy spørreskjemaer). Statistisk signifikant forbedring av HAQ-DI-skår ble observert hos pasienter behandlet med tocilizumab i forhold til pasienter behandlet med DMARDs. I løpet av den åpne perioden av studie II, ble forbedringen i fysisk funksjon opprettholdt i opptil 2 år. Ved uke 52 var hovedendringen i HAQ-DI -0,58 i tocilizumab 8 mg/kg pluss metotreksatgruppen sammenlignet med -0,39 i placebo + metotreksatgruppen. Gjennomsnittlig endring i HAQ DI ble opprettholdt til uke 104 i tocilizumab 8 mg/kg pluss metotreksat gruppen (-0,61).

Hemoglobinnivå

Statistisk signifikant forbedring av hemoglobinnivå ble observert ved behandling med tocilizumab sammenlignet med DMARDs ($p < 0,0001$) ved uke 24. Gjennomsnittlig hemoglobinnivå økte i løpet av de to første ukene og forble innenfor normalverdiene til uke 24.

Tocilizumab versus adalimumab som monoterapi

Studie VI (WA19924), en 24-ukers dobbeltblind studie som sammenlignet tocilizumab som monoterapi med adalimumab som monoterapi, vurderte 326 RA-pasienter som ikke tolererte MTX eller hvor fortsatt behandling med MTX ble vurdert som uegnet (inkludert utilstrekkelig respons på MTX). Pasienter i tocilizumabgruppen fikk intravenøs (i.v.) i tocilizumabinfusjon (8 mg/kg) hver 4. uke (q4u) og subkutan (s.c.) placeboinjeksjon hver 2. uke (q2u). Pasienter i adalimumabgruppen fikk en subkutan adalimumabinjeksjon (40 mg) q2u og en intravenøs placeboinfusjon q4u. Det ble sett en statistisk signifikant forbedret behandlingseffekt til fordel for tocilizumab, sammenlignet med adalimumab, i sykdomskontroll fra baseline til uke 24 for det primære endepunktet endring i DAS28 og for alle sekundære endepunkter (tabell 6).

Tabell 6. Effekresultatet for studie VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV)	TCZ + Placebo (s.c.)	
	N = 162	N = 163	p-verdi ^(a)
Primært endepunkt – gjennomsnittlig forandring fra utgangsnivået til uke 24			
DAS28 (justert gjennomsnitt)	-1,8	-3,3	
Forskjell i justert gjennomsnitt (95 % KI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,0001
Sekundære endepunkter – prosentandel respondere ved uke 24 ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20-respons, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50-respons, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70-respons, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p-verdi er justert for lokalisering og varighet av RA for alle endepunkter og ytterligere utgangsnivået verdi for alle kontinuerlige endepunkter.

^b Innsetting av verdier (imputasjon) for manglende data om ikke-respondere. Korrigert for multiplisitet med Bonferroni-Holm-metoden

Den samlede kliniske bivirkningsprofilen var den samme for tocilizumab og adalimumab. Andelen av pasienter med alvorlige bivirkninger var den samme i begge behandlingsgruppene (tocilizumab 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Type bivirkninger i tocilizumab-armen var i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til tocilizumab og bivirkningene ble rapportert med lignende frekvens sammenlignet med tabell 1. Høyere frekvens av infeksjoner og infestasjoner ble rapportert i tocilizumab-armen (48 % vs. 42 %), men det var ingen forskjell i insidens av alvorlige infeksjoner (3,1 %). Begge studiebehandlingene ga det samme forandningsmønsteret i laboratorieparametre for sikkerhet (reduksjoner i nøytrofile og antall blodplater, økninger i ALAT, ASAT og lipider), størrelsesordenen og hyppigheten av markerte unormale funn var imidlertid større med tocilizumab sammenlignet med adalimumab. Fire (2,5 %) pasienter i tocilizumabgruppen og to (1,2 %) pasienter i adalimumabgruppen opplevde CTC grad 3 eller 4-reduksjoner av antall nøytrofile. Elleve (6,8 %) pasienter i tocilizumabgruppen og fem (3,1 %) pasienter i adalimumabgruppen opplevde ALAT-forandringer av CTC grad 2 eller høyere. Gjennomsnittlig LDL-økning fra utgangsnivået var 0,64 mmol/liter (25 mg/dl) hos pasienter i tocilizumabgruppen og 0,19 mmol/liter (7 mg/dl) i adalimumabgruppen. Sikkerhetsprofilen som ble observert i tocilizumabgruppen var i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen for tocilizumab, og det ble ikke observert noen nye eller uventede bivirkninger (se tabell 1).

Metotreksat-naive, tidlig RA

Studie VII, en toårig studie med planlagt primæranalyse ved uke 52, undersøkte 1 162 metotreksat-naive voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv tidlig RA (gjennomsnittlig sykdomsvarighet ≤ 6 måneder). Omtrent 20 % av pasientene hadde tidligere fått behandling med andre DMARDs enn metotreksat. Denne studien undersøkte effekten av intravenøs tocilizumab 4 eller 8 mg/kg hver 4. uke/metotreksat som kombinasjonsbehandling, intravenøs tocilizumab 8 mg/kg som monoterapi og metotreksat som monoterapi med hensyn til å redusere tegn, symptomer og grad av progresjon av leddskade over 104 uker. Det primære endepunktet var andelen pasienter som fikk DAS28 remisjon ($\text{DAS28} < 2,6$) ved uke 24. En signifikant høyere andel av pasientene som fikk tocilizumab 8 mg/kg + metotreksat og tocilizumab som monoterapi møtte det primære endepunktet sammenlignet med metotreksat alene. Tocilizumab 8 mg/kg + metotreksat-gruppen viste også statistisk signifikante resultater på tvers av de viktigste sekundære endepunktene. Sammenlignet med metotreksat alene, ble det observert numerisk større respons i alle sekundære endepunkter, inkludert radiografiske endepunkter i tocilizumab 8 mg/kg monoterapi-gruppen. I denne studien ble ACR/EULAR remisjon (Boolean og Index) også studert som pre-spesifiserte eksplorative endepunkter, med høyere respons observert i tocilizumab-gruppene. Resultatene fra studie VII er vist i tabell 7.

Tabell 7. Effekteresultat for studie VII (WA19926) på metotreksat-naive, tidlig RA-pasienter

		TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287
Primært endepunkt					
DAS28 Remisjon					
Uke 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Sentrale sekundære endepunkter					
DAS28 Remisjon					
Uke 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
Uke 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)
Uke 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)

	TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287
HAQ-DI (justert gjennomsnitt fra «baseline»)				
Uke 52	-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Radiographic Endpoints (mean change from baseline)				
Uke 52 mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
Erosjonscore	0,05**	0,15	0,25	0,63
JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Radiografisk ikke-progresjon n (%) (endring fra baseline i mTSS av ≤0)	226 (83) [‡]	226 (82) [‡]	211 (79)	194 (73)
Exploratory Endpoints				
Uke 24: ACR/EULAR Boolean Remisjon, n (%)	47 (18,4) [‡]	38 (14,2)	43 (16,7) [‡]	25 (10,0)
ACR/EULAR Index Remisjon, n (%)	73 (28,5) [‡]	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Uke 52: ACR/EULAR Boolean Remisjon, n (%)	59 (25,7) [‡]	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR Index Remisjon, n (%)	83 (36,1) [‡]	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modifisert total Sharp score

JSN - leddavsmalning

Alle effektsammenlikninger vs Placebo + MTX. ***p≤0,0001; **p<0,001; *p<0,05;

[‡]p-verdi < 0,05 vs. Placebo + MTX, men endepunktet var eksplorativt (ikke inkludert i hierarkiet av statistisk testing og har derfor ikke blitt kontrollert for multipel testing)

Covid-19

Klinisk effekt

RECOVERY (Randomisert evaluering av covid-19-terapi) en collaborative group-studie hos hospitaliserte voksne med diagnosen covid-19

RECOVERY var en stor, randomisert, kontrollert, åpen, multisenter-plattformstudie utført i Storbritannia for å evaluere effekten og sikkerheten til potensiell behandling av voksne pasienter innlagt på sykehus med alvorlig covid-19. Alle kvalifiserte pasienter mottok standardbehandling og gjennomgikk en initiell (hoved) randomisering. Kvalifiserte pasienter til studien hadde klinisk mistenkt eller laboratorieprøvebekreftet SARS-CoV-2-infeksjon og ingen medisinske kontraindikasjoner overfor noen av behandlingene. Pasienter med klinisk bevis på progressiv covid-19 (definert som oksygenmetning < 92 % i romluft eller som får oksygenbehandling og CRP ≥ 75 mg/liter) kvalifiserte seg for en andre randomisering til å få enten intravenøs tocilizumab eller standardbehandling alene.

Effektanalyser ble utført i intensjon-til-behandling («intent-to-treat», ITT)-populasjonen som omfattet 4 116 pasienter hvor 2 022 pasienter ble randomisert til tocilizumab + standardbehandling og 2 094 pasienter til standardbehandling alene. Demografi og sykdomskarakteristikk ved baseline for ITT-populasjonen var godt balansert på tvers av behandlingsarmene. Gjennomsnittsalderen på deltakerne var 63,6 år (standardavvik [SD] 13,6 år). Flertallet av pasientene var menn (67 %) og av kaukasiske opphav (76 %). Median (variasjon) CRP-nivå var 143 mg/liter (75-982).

Ved baseline var 0,2 % (n = 9) av pasientene ikke på supplerende oksygen, 45 % av pasientene trengte lavstrømsoksygen, 41 % av pasientene trengte ikke-invasiv ventilasjon eller høystrømsoksygen og 14 % av pasientene trengte invasiv mekanisk ventilasjon; 82 % ble rapportert å ha fått systemiske kortikosteroider (definert som pasienter som initierte behandling med systemiske kortikosteroider enten før eller på tidspunktet for randomisering). De vanligste komorbiditetene var diabetes (28,4 %), hjertesykdom (22,6 %) og kronisk lungesykdom (23,3 %).

Det primære endepunktet var tid til død til og med dag 28. Hazardratioen som sammenlignet tocilizumab + standardbehandling med standardbehandling alene var 0,85 (95 % KI: 0,76 til 0,94), et statistisk signifikant resultat (p = 0,0028). Sannsynligheten for å dø innen dag 28 ble estimert til å

være 30,7 % og 34,9 % i henholdsvis tocilizumab- og standardbehandlingsarmen. Risikodifferansen var estimert til å være -4,1 % (95 % KI: -7,0 % til -1,3 %), i samsvar med primæranalysen. Hazardratioen blant den forhåndsbestemte undergruppen av pasienter som fikk systemiske kortikosteroider ved baseline var 0,79 (95 % KI: 0,70 til 0,89), og for den forhåndsbestemte undergruppen som ikke fikk systemiske kortikosteroider ved baseline var 1,16 (95 % KI: 0,91 til 1,48).

Mediantiden til sykehusutskrivelse var 19 dager i tocilizumab + standardbehandlingsarmen og > 28 dager i standardbehandlingsarmen (hazardratio [95 % KI] = 1,22 [1,12 til 1,33]).

Blant pasienter som ikke trengte invasiv mekanisk ventilasjon ved baseline var andelen av pasienter som trengte mekanisk ventilasjon eller døde innen dag 28 35 % (619/1754) i tocilizumab + standardbehandlingsarmen og 42 % (754/1800) i standardbehandlingsarmen (risikoratio [95 % KI] = 0,84 [0,77 til 0,92], $p < 0,0001$).

Pediatrik populasjon

sJIA-pasienter

Klinisk effekt

Effekten av tocilizumab ved behandling av aktiv sJIA ble vurdert i en 12-ukers, randomisert, dobbelblind, placebokontrollert studie med to parallelle grupper. Pasientene inkludert i studien hadde en total sykdomsvarighet på minst 6 måneder og en aktiv sykdom uten å oppleve akutt oppblussing som trengte kortikosteroid-doser høyere enn 0,5 mg/kg prednison ekvivalent. Effekten av behandlingen av makrofagaktiveringssyndrom har ikke blitt undersøkt.

Pasientene (behandlet med eller uten metotreksat) ble randomisert (tocilizumab:placebo = 2:1) til én av to behandlingsgrupper. 75 pasienter fikk tocilizumab-infusjon annenhver uke, enten 8 mg/kg til pasienter ≥ 30 kg eller 12 mg/kg til pasienter < 30 kg, og 37 pasienter fikk placeboinfusjon annenhver uke. Nedtrapping av kortikosteroid var tillatt fra uke seks for pasienter som hadde en JIA ACR70-respons. Etter 12 uker eller på tidspunktet for ekskludering på grunn av sykdomsforverring, fikk pasientene i den åpne fasen doser i samsvar med vekten.

Klinisk respons

Det primære endepunktet var andelen av pasienter med minst 30 % forbedring av JIA ACR-skår (JIA ACR30-respons) ved uke 12, og fravær av feber (ingen temperatur $\geq 37,5$ °C registrert de 7 foregående dagene). 85 % (64/75) av de tocilizumab-behandlede pasientene og 24,3 % (9/37) av de placebobehandlede pasientene nådde dette endepunktet. Disse andelene var signifikant forskjellige ($p < 0,0001$).

Prosentandelen av pasienter med JIA ACR 30-, 50-, 70- og 90-responser, er vist i Tabell 8.

Tabell 8. Rater for JIA ACR-respons ved uke 12 (% av pasientene)

Responsrate	Tofidence N = 75	Placebo 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 $p < 0,0001$, tocilizumab vs. placebo

Systemiske effekter

Blant de tocilizumab-behandlede pasientene var de 85 % som hadde feber på grunn av sJIA ved studiestart, feberfrie (ingen temperatur $\geq 37,5$ °C registrert de 14 foregående dager) ved uke 12, mot bare 21 % av pasientene på placebo ($p < 0,0001$).

Den justerte gjennomsnittlige smerteendring ifølge VAS etter 12 ukers behandling med tocilizumab,

var en reduksjon på 41 punkter på en skala fra 0-100, sammenlignet med en reduksjon på 1 for pasienter på placebo ($p < 0,0001$).

Nedtrapping av kortikosteroid

Pasienter som hadde en JIA ACR70-respons, fikk redusere dosen av kortikosteroid. Sytten (24 %) av de tocilizumabbehandlede pasientene, mot én (3 %) av pasientene på placebo, kunne redusere dosen av kortikosteroid med minst 20 % uten at de opplevde påfølgende JIA ACR30-forverring eller systemiske symptomer ved uke 12 ($p = 0,028$). Nedtrappingen av kortikosteroider fortsatte, og 44 pasienter hadde seponert orale kortikosteroider ved uke 44, med opprettholdte JIA ACR-responser.

Helserelaterte effekter og livskvalitet

Ved uke 12 var andelen av tocilizumabbehandlede pasienter som viste minimal forbedring av klinisk betydning ifølge The Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index (definert som en reduksjon av individuell totalskår på $\geq 0,13$), signifikant høyere enn hos placebobehandlede pasienter, 77 % mot 19 % ($p < 0,0001$).

Laboratorieparametre

Femti av syttifem (67 %) tocilizumabbehandlede pasienter hadde hemoglobin $< \text{LLN}$ i utgangspunktet. Førti (80 %) av disse pasientene hadde en økning av hemoglobin til normalområdet ved uke 12, sammenlignet med kun 2 av 29 (7 %) av de placebobehandlede med hemoglobin $< \text{LLN}$ i utgangspunktet ($p < 0,0001$).

pJIA-pasienter

Klinisk effekt

Effekten av tocilizumab ble vurdert i en tredelt studie, WA19977, som inkluderte en åpen forlengelse hos barn med aktiv pJIA. Del I besto av en innledningsperiode på 16 uker med aktiv tocilizumabbehandling ($n = 188$), etterfulgt av del II, en 24-ukers randomisert dobbeltblind placebokontrollert seponeringsperiode ($n = 163$), etterfulgt av del III, en 64-ukers åpen periode. Egnede pasienter ≥ 30 kg i del I fikk tocilizumab 8 mg/kg intravenøst hver fjerde uke, totalt 4 doser. Pasienter < 30 kg ble randomisert 1:1 til å få enten tocilizumab 8 mg/kg eller 10 mg/kg intravenøst hver fjerde uke, totalt 4 doser. Pasienter som fullførte del I av studien og oppnådde minst JIA ACR30-respons ved uke 16 sammenlignet med utgangsnivået var egnet til å bli med i den blindede seponeringsperioden (del II) av studien. I del II ble pasientene randomisert til tocilizumab (samme dose mottatt i del I) eller placebo i forholdet 1:1 stratifisert for samtidig bruk av metotreksat og samtidig bruk av kortikosteroider. Pasientene fortsatte i del II av studien til uke 40 eller inntil pasienten oppnådde oppblusskriteriet JIA ACR30 (i forhold til uke 16) og kvalifiserte for bytte til tocilizumabbehandling (samme dose mottatt i del I).

Klinisk respons

Det primære endepunktet var andelen pasienter med en JIA ACR30 oppbluss i uke 40 i forhold til uke 16. Førtiåtte prosent (48,1 %, 39/81) av pasientene som ble behandlet med placebo fikk oppbluss sammenlignet med 25,6 % (21/82) av tocilizumabbehandlede pasienter. Disse andelene var statistisk signifikant forskjellig ($p = 0,0024$).

Ved avslutningen av del I, var JIA ACR 30/50/70/90-responser henholdsvis 89,4 %, 83,0 %, 62,2 % og 26,1 %.

Under seponeringsfasen (del II), er prosentandelen av pasienter som oppnådde JIA ACR30-, 50-, og 70-responser ved uke 40 i forhold til utgangsnivået vist i tabell 9. I denne statistiske analysen ble pasienter som fikk oppbluss (og byttet til tocilizumab) under Part II eller som avsluttet behandling, klassifisert som «ikke-responder». En tilleggsanalyse av JIA ACR-responser, som vurderte observerte data ved uke 40, uavhengig av oppbluss-status, viste at 95,1 % av pasientene som fikk kontinuerlig tocilizumab-behandling, oppnådde JIA ACR30 eller høyere.

Tabell 9. JIA ACR-responsrate ved uke 40 i forhold til utgangsnivået (prosent av pasientene)

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

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

Antallet aktive ledd ble betydelig redusert i forhold til baseline hos pasienter som fikk tocilizumab sammenlignet med placebo (justert gjennomsnittlig endring av -14,3 vs. -11,4, $p = 0,0435$). Legens totale vurdering av sykdomsaktivitet, målt på en 0-100 mm skala, viste en større reduksjon i sykdomsaktivitet for tocilizumab sammenlignet med placebo (justert gjennomsnittlig endring på -45,2 mm vs. -35,2 mm, $p = 0,0031$).

Den justerte gjennomsnittlige endringen i smerte VAS etter 40 uker med tocilizumabbehandling var 32,4 mm på en 0-100 mm skala i forhold til en reduksjon på 22,3 mm for placebo-pasienter (svært statistisk signifikant, $p = 0,0076$).

ACR-responsraten var numerisk lavere for pasienter som tidligere hadde fått behandling med biologisk legemiddel, som vist i tabell 10 under.

Tabell 10. Antall og andel av pasienter med en JIA ACR30 oppbluss og forholdet av pasienter med JIA ACR30/50/70/90-responser ved uke 40, ved tidligere bruk av biologisk legemiddel (ITT populasjon – studie del II)

Bruk av biologisk legemiddel	Placebo		TCZ	
	Ja (N = 23)	Nei (N = 58)	Ja (N = 27)	Nei (N = 55)
JIA ACR30-oppblussing	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR30-respons	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ACR50-respons	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR70-respons	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR90-respons	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Pasienter randomisert til tocilizumab hadde færre ACR30-oppbluss og høyere total ACR-respons enn pasienter som fikk placebo uavhengig av om de tidligere hadde brukt biologisk legemiddel.

Covid-19

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tocilizumab i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandlingen av covid-19.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Intravenøs bruk

RA-pasienter

Den farmakokinetiske profilen for tocilizumab ble etablert ved hjelp av populasjonsfarmakokinetiske analyser av en database med 3 552 RA-pasienter som fikk behandling med 4 eller 8 mg/kg tocilizumab infusjon i løpet av én time hver 4. uke i 24 uker, eller 162 mg tocilizumab gitt subkutant enten 1 gang ukentlig eller 1 gang annenhver uke i 24 uker.

De følgende parameterne (beregnet gjennomsnitt $\pm$ SD) ble estimert for en tocilizumabdose på 8 mg/kg gitt hver 4. uke: Steady-state areal under kurven

(AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ time•mikrogram/ml, bunnkonsentrasjon ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ mikrogram/ml og maksimumskonsentrasjon ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ mikrogram/ml, og akkumulasjonsratio for AUC og $C_{\max}$ var lave, henholdsvis 1,32 og 1,09. Akkumulasjonsratio var høyere for $C_{\min}$ (2,49). Dette var forventet, basert på en ikke-lineær clearance ved lavere konsentrasjoner. Steady-state ble oppnådd etter første administrasjon for $C_{\max}$ og etter henholdsvis 8 og 20 uker for AUC og $C_{\min}$. Tocilizumab AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ økte med økt kroppsvekt. Ved kroppsvekt ≥ 100 kg, var antatt gjennomsnittlig ($\pm$ SD) steady-state AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for tocilizumab henholdsvis $50\,000 \pm 16\,800$ mikrogram•time/ml, $24,4 \pm 17,5$ mikrogram/ml, og $226 \pm 50,3$ mikrogram/ml, som er høyere enn gjennomsnittlig eksponeringsverdier for pasientpopulasjonen (dvs. uavhengig kroppsvekt) som beskrevet ovenfor. Doseringskurven for tocilizumab flater ut ved høyere eksponering, som resulterer i mindre nyttegevinst for hver økning i tocilizumabkonsentrasjon. Dette fordi klinisk meningsfulle økninger i effekt ikke var demonstrert for pasienter behandlet med > 800 mg med tocilizumab. Tocilizumab-doser over 800 mg per infusjon er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2).

Covid-19-pasienter

Den farmakokinetiske profilen for tocilizumab var karakterisert ved hjelp av populasjonsfarmakokinetiske analyser av en database med 380 voksne covid-19-pasienter i studie WA42380 (COVACTA) og studie CA42481 (MARIPOSA) som ble behandlet med en enkelt infusjon av 8 mg/kg tocilizumab eller to infusjoner separert med minst 8 timer. De følgende parameterne (beregnet gjennomsnitt $\pm$ SD) ble estimert for en dose på 8 mg/kg tocilizumab: areal under kurven over 28 dager (AUC_{0-28}) = $18\,312$ (5184) time•mikrogram/ml, konsentrasjon på dag 28 ($C_{\text{dag}28}$) = $0,934$ (1,93) mikrogram/ml og maksimumskonsentrasjon ($C_{\max}$) = 154 (34,9) mikrogram/ml. AUC_{0-28} , $C_{\text{dag}28}$ og $C_{\max}$ etter to doser av 8 mg/kg tocilizumab separert med 8 timer ble også estimert (beregnet gjennomsnitt $\pm$ SD): henholdsvis $42\,240$ (11 520) time•mikrogram/ml, $8,94$ (8,5) mikrogram/ml og 296 (64,7) mikrogram/ml.

Distribusjon

Hos RA-pasienter var sentralt distribusjonsvolum 3,72 liter, perifert distribusjonsvolum var 3,35 liter, som gir distribusjonsvolum 7,07 liter ved steady-state.

Hos voksne covid-19-pasienter var sentralt distribusjonsvolum 4,52 liter, perifert distribusjonsvolum 4,23 liter, som gir et distribusjonsvolum på 8,75 liter.

Eliminasjon

Etter intravenøs administrasjon gjennomgår tocilizumab bifasisk eliminering fra sirkulasjonen, én følger en lineær clearance og én følger en konsentrasjonsavhengig ikke-lineær clearance. Hos RA-pasienter var lineær clearance 9,5 ml/time. Hos voksne covid-19-pasienter var lineær clearance 17,6 ml/time hos pasienter med baseline ordinal skalakategori 3 (OS 3, pasienter som trenger supplerende oksygen), 22,5 ml/time hos pasienter med baseline OS 4 (pasienter som trenger høystrømsoksygen eller ikke-invasiv ventilasjon), 29 ml/time hos pasienter med baseline OS 5 (pasienter som trenger mekanisk ventilasjon) og 35,4 ml/time hos pasienter med baseline OS 6 (pasienter som trenger ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO) eller mekanisk ventilasjon og ekstra organstøtte). Konsentrasjonsavhengig, ikke-lineær clearance spiller en viktig rolle ved lave konsentrasjoner av tocilizumab. Når den ikke-lineære eliminasjonsveien er mettet ved høyere konsentrasjoner av tocilizumab, avgjøres clearance hovedsakelig av lineær clearance.

Hos RA-pasienter var halveringstiden ($t_{1/2}$) for tocilizumab konsentrasjonsavhengig. Ved steady-state etter dosering med 8 mg/kg hver 4 uke avtok effektiv $t_{1/2}$ med avtagende konsentrasjon innenfor et doseringsintervall fra 18 til 6 dager.

Hos covid-19-pasienter var serumkonsentrasjonen under kvantifiseringsgrensen etter 35 dager i gjennomsnitt etter én infusjon av 8 mg/kg intravenøs tocilizumab.

Linearitet

De farmakokinetiske parametrene for tocilizumab endret seg ikke over tid. En mer enn doseproporsjonal økning i AUC og $C_{\min}$ ble observert for doser på 4 og 8 mg/kg hver 4. uke. $C_{\max}$ økte doseproporsjonalt. Ved steady-state var beregnet AUC og $C_{\min}$ henholdsvis 3,2 og 30 ganger høyere ved 8 mg/kg sammenlignet med 4 mg/kg.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført formelle studier vedrørende effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken for tocilizumab. De fleste pasientene i den populasjonsfarmakokinetiske analysen hadde normal eller lett nedsatt nyrefunksjon. Lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance basert på Cockcroft-Gault < 80 ml/min og ≥ 50 ml/min) hadde ingen innvirkning på farmakokinetikken til tocilizumab.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført formelle studier vedrørende effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til tocilizumab.

Alder, kjønn og etnisitet

Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos RA- og covid-19-pasienter viste at alder, kjønn og etnisk opprinnelse ikke påvirket farmakokinetikken til tocilizumab.

Resultater fra den populasjonsfarmakokinetiske analysen for covid-19-pasienter bekreftet at kroppsvekt og alvorlighetsgrad for sykdom begge er kovariater som har en betydelig innvirkning på lineær clearance av tocilizumab.

sJIA-pasienter

Farmakokinetikken til tocilizumab ble bestemt ved hjelp av en farmakokinetisk populasjonsanalyse av en database med 140 sJIA-pasienter behandlet med 8 mg/kg intravenøst annenhver uke (pasienter med kroppsvekt ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenøst annenhver uke (pasienter med kroppsvekt < 30 kg), 162 mg subkutant hver uke (pasienter med kroppsvekt ≥ 30 kg), 162 mg subkutant hver 10. dag eller annenhver uke (pasienter med kroppsvekt under 30 kg).

Tabell 11. Forventet gjennomsnitt $\pm$ SD farmakokinetiske parametre ved steady-state etter intravenøs dosering ved sJIA

Tocilizumab farmakokinetisk parameter	8 mg/kg annenhver uke, ≥ 30 kg	12 mg/kg annenhver uke, under 30 kg
$C_{\max}$ (mikrog/ml)	$256 \pm 60,8$	$274 \pm 63,8$
$C_{\min}$ (mikrog/ml)	$69,7 \pm 29,1$	$68,4 \pm 30,0$
$C_{\text{gjennomsnitt}}$ (mikrog/ml)	$119 \pm 36,0$	$123 \pm 36,0$
Akkumulering $C_{\max}$	1,42	1,37
Akkumulering $C_{\min}$	3,20	3,41
Akkumulering $C_{\text{gjennomsnitt}}$ eller AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* $\tau = 2$ uker for intravenøse regimer

Etter intravenøs dosering ble omtrent 90 % av steady-state nådd innen uke 8 både for regimet med 12 mg/kg (kroppsvekt < 30 kg) og for regimet med 8 mg/kg (kroppsvekt ≥ 30 kg) annenhver uke.

Hos pasienter med sJIA, var sentralt distribusjonsvolum 1,87 liter og perifert distribusjonsvolum 2,14 liter, som resulterte i et distribusjonsvolum ved steady state på 4,01 liter. Den lineære clearance, estimert som en parameter i populasjonen i den farmakokinetiske analysen, var 5,7 ml/time.

Hos sJIA-pasienter er halveringstiden til tocilizumab opptil 16 dager for de to kroppsvektkategoriene

(8 mg/kg for kroppsvekt ≥ 30 kg eller 12 mg/kg for kroppsvekt < 30 kg) ved uke 12.

pJIA-pasienter:

Farmakokinetikken til tocilizumab hos pJIA-pasienter ble beskrevet ved en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 237 pasienter som fikk behandling med 8 mg/kg intravenøst hver 4. uke (pasienter som veide ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravenøst hver 4. uke (pasienter som veide under 30 kg), 162 mg subkutan annenhver uke (pasienter som veide ≥ 30 kg) eller 162 mg subkutan hver 3. uke (pasienter som veide under 30 kg).

Tabell 12. Forventet gjennomsnitt $\pm$ SD farmakokinetiske parametre ved steady-state etter intravenøs dosering ved pJIA

Tocilizumab farmakokinetisk parameter	8 mg/kg hver 4. uke, ≥ 30 kg	10 mg/kg hver 4. uke, under 30 kg
C_{maks} (mikrog/ml)	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$
C_{min} (mikrog/ml)	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$
$C_{gjennomsnitt}$ (mikrog/ml)	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$
Akkumulering C_{maks}	1,04	1,01
Akkumulering C_{min}	2,22	1,43
Akkumulering $C_{gjennomsnitt}$ eller AUC_{τ}^*	1,16	1,05

* τ = 4 uker for intravenøse regimer

Etter intravenøs dosering ble omtrent 90 % av steady-state nådd innen uke 12 for dosen med 10 mg/kg (kroppsvekt < 30 kg) og innen uke 16 for dosen med 8 mg/kg (kroppsvekt ≥ 30 kg).

Halveringstiden av tocilizumab i pJIA-pasienter er opptil 16 dager for de to vektclassene (8 mg/kg for kroppsvekt ≥ 30 kg eller 10 mg/kg for kroppsvekt < 30 kg) ved steady state.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

Karsinogenitetsstudier er ikke utført på grunn av at IgG1-monoklonale antistoffer ikke er ansett å ha vesentlig karsinogent potensial.

Tilgjengelige prekliniske data påviste effekt av IL-6 på malign progresjon og apoptoseresistens ved ulike krefttyper. Disse dataene antyder ingen relevant risiko for initiering eller progresjon av kreft ved behandling med tocilizumab. Det ble heller ikke observert vekst av maligne tumorer i en 6-måneders kronisk toksisitetsstudie hos cynomolgusape eller hos mus med IL-6 mangel.

Tilgjengelige prekliniske data indikerer ingen påvirkning på fertilitet ved behandling med tocilizumab. Effekter på aktive endokrine organer og reproduksjonsorganer ble ikke observert i en kronisk toksisitetsstudie hos cynomolgusape, og reproduksjonsevnen ble ikke påvirket hos mus med IL-6-mangel. Tocilizumab administrert til cynomolgusaper tidlig i drektighetsforløpet viste ingen direkte eller indirekte skadelig effekter på drektigheten eller fosterutviklingen. Imidlertid ble en liten økning i abort/fosterdød observert ved høy systemisk eksponering (> 100 x høyere enn eksponering hos mennesker) hos gruppen som fikk 50 mg/kg/dag i forhold til gruppene som fikk placebo eller andre lave doser. Selv om IL-6 ikke ser ut til å være et kritisk cytokin for fostervekst eller immunologisk kontroll av mor/foster-kontakt, kan man ikke utelukke at nevnte funn har en sammenheng med tocilizumab.

Behandling med en murinanalog ga ikke toksisitet hos juvenile mus. Mer spesifikt forekom ikke svekket skjelettvækst, immunfunksjon eller kjønnsmodning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sukrose (E 473)
Polysorbat 80 (E 433)
L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
Argininhydroklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år: 80 mg/4 ml
3 år: 200 mg/10 ml
27 måneder: 400 mg/20 ml

Fortynnet legemiddel

Kjemisk og fysikalsk stabilitet etter fortynning i natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning er vist i 48 timer ved 30 °C og i opptil 4 dager i et kjøleskap ved 2 °C – 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør oppløsningen tilberedt i natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning brukes umiddelbart. Om oppløsningen ikke benyttes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens eget ansvar. Oppbevaringstiden bør normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, hvis ikke fortynningen er foretatt under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglass(ene) i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tocilizumab leveres i hetteglass (type I) med propp (butylgummi), og inneholder 4 ml, 10 ml eller 20 ml konsentrat. Pakninger på 1 og 4 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjon for tilberedning før bruk

Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kun oppløsninger som er klare til opaliserende, fargeløse til lys gul og fri for synlige partikler skal fortynnes. Bruk steril kanyle og sprøyte for å tilberede tocilizumab.

RA og covid-19

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning aseptisk fra en 100 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av tocilizumabkonsentrat som pasienten skal ha. Trekk opp den forskrevne mengde tocilizumabkonsentrat (0,4 ml/kg) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 100 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

Bruk i den pediatriske populasjonen

sJIA- og pJIA-pasienter ≥ 30 kg

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning aseptisk fra en 100 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av tocilizumabkonsentrat som pasienten skal ha. Trekk opp den forskrevne mengde tocilizumabkonsentrat (**0,4 ml/kg**) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen på 100 ml. Dette gir et sluttvolum på 100 ml. Bland oppløsningen ved å vende forsiktig på infusjonsposen for å unngå skum.

sJIA-pasienter < 30 kg

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning aseptisk fra en 50 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av tocilizumabkonsentrat som pasienten skal ha. Trekk opp den forskrevne mengde tocilizumabkonsentrat (**0,6 ml/kg**) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 50 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

pJIA-pasienter < 30 kg

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning aseptisk fra en 50 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av tocilizumabkonsentrat som pasienten skal ha. Trekk opp den forskrevne mengde tocilizumabkonsentrat (**0,5 ml/kg**) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 50 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

Tofidence er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1825/001
EU/1/24/1825/002
EU/1/24/1825/003
EU/1/24/1825/004
EU/1/24/1825/005
EU/1/24/1825/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. juni 2024

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISKE VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISKE VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Bio-Thera Solutions, Ltd.
155 Yaotianhe Street
Yonghe Zone, Huangpu District
Guangzhou, 511356
Kina

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
Badhoevedorp, 1171 LP,
Nederland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- ### **• Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT-innehaver) skal tilby en opplæringspakke som dekker de terapeutiske indikasjonene RA, sJIA og pJIA for å sikre at alle potensielle forskrivere/brukere av Tofidence har fått opplæringsmateriell som inneholder følgende:

- Informasjonspakke for leger
- Informasjonspakke for sykepleiere
- Informasjonspakke for pasienter

MT-innehaver skal i samarbeid med nasjonale myndigheter bli enig om innhold og format av opplæringsmateriellet, kombinert med en kommunikasjonsplan (inkludert distribusjonsmetode), før distribusjon av opplæringsmateriellet.

Informasjonspakken for leger skal inneholde følgende viktige elementer:

- Referanse til preparatomtalen (f.eks. link til EMA sin nettside)
- Doseberegning (for RA, sJIA og pJIA-pasienter), tilberedning av infusjonsvæske og infusjonshastighet
- Risiko for alvorlige infeksjoner
 - Legemidlet skal ikke gis til pasienter med aktiv eller mistenkt infeksjon
 - Legemidlet kan nedsette tegn og symptomer på akutt infeksjon og dermed forsinke diagnosen
- Risiko for levertoksisitet
 - Forsiktighet skal utvises når det vurderes oppstart av tocilizumabbehandling hos pasienter med forhøyede transaminaser ASAT eller ALAT over 1,5 x øvre normalverdi. Behandling er ikke anbefalt hos pasienter med ASAT eller ALAT over 5 x øvre normalverdi.
 - Ved RA, pJIA og sJIA bør ALAT og ASAT måles hver 4.--8. uke de første 6 månedene av behandlingen, og deretter hver 12. uke. De anbefalte dosejusteringene basert på transaminaseverdier, inkludert seponering av tocilizumab, er angitt i pkt. 4.2 i preparatomtalen.
- Risiko for gastrointestinal perforasjon, spesielt hos pasienter med tidligere divertikulitt eller intestinal ulcerasjon
- Beskrivelse av hvordan alvorlige bivirkninger rapporteres
- Informasjonspakke for pasienter (som skal utleveres av helsepersonell)
- Veiledning om hvordan makrofagaktivering-syndrom (MAS) diagnostiseres hos sJIA-pasienter
- Anbefalinger for behandlingsavbrudd/doseseponering for pasienter med sJIA og pJIA

Informasjonspakken for sykepleiere skal inneholde følgende viktige elementer:

- Forebygging av medisineringsfeil og infusjonsreaksjoner
 - Tilberedning av infusjonsvæske
 - Infusjonshastighet
- Monitorering av pasienten med hensyn på infusjonsreaksjoner
- Beskrivelse av hvordan alvorlige bivirkninger rapporteres

Informasjonspakken for pasienter skal inneholde følgende viktige elementer:

- Pakningsvedlegg (f.eks. lenke til EMAs nettside)
- Pasientkort
 - poengtere risikoen for å få infeksjoner som kan bli alvorlige hvis de ikke behandles. I tillegg kan noen tidligere infeksjoner oppstå på ny.
 - poengtere at pasienter som bruker Tofidence kan oppleve komplikasjoner med divertikulose som kan bli alvorlig hvis det ikke behandles.
 - poengtere risikoen for at pasienter som bruker Tofidence kan utvikle alvorlig leverskade. Pasientene monitoreres for leverfunksjon. Pasientene skal øyeblikkelig oppsøke lege ved tegn og symptomer på levertoksisitet, inkludert trøtthet, abdominalsmerter og gulsott.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tofidence 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tocilizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 80 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Sukrose, polysorbat 80, L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, argininhydroklorid og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

80 mg/4 ml

1 hetteglass á 4 ml

4 hetteglass á 4 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs infusjon etter fortynning
Det fortynnede produktet bør brukes umiddelbart
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1825/001
EU/1/24/1825/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tofidence 20 mg/ml, sterilt konsentrat
tocilizumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.v. infusjon

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

80 mg/4 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tofidence 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tocilizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 200 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Sukrose, polysorbat 80, L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, argininhydroklorid og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

200 mg/10 ml

1 hetteglass á 10 ml

4 hetteglass á 10 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs infusjon etter fortynning
Det fortynnede produktet bør brukes umiddelbart
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1825/003
EU/1/24/1825/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tofidence 20 mg/ml, sterilt konsentrat
tocilizumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.v. infusjon

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

200 mg/10 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tofidence 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tocilizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 400 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Sukrose, polysorbat 80, L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, argininhydroklorid og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

400 mg/20 ml

1 hetteglass á 20 ml

4 hetteglass á 20 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs infusjon etter fortynning
Det fortynnede produktet bør brukes umiddelbart
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1825/005
EU/1/24/1825/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tofidence 20 mg/ml sterilt konsentrat
tocilizumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.v. infusjon

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

400 mg/20 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tofidence 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning tocilizumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I tillegg til dette pakningsvedlegget vil du få et **pasientkort** som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må være oppmerksom på før og under behandling med Tofidence 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tofidence er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Tofidence
3. Hvordan Tofidence blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tofidence
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tofidence er og hva det brukes mot

Tofidence inneholder virkestoffet tocilizumab, som er et protein laget fra spesifikke immunceller (et monoklonalt antistoff), som blokkerer virkningen av et spesifikt protein (cytokin) som kalles interleukin-6. Dette proteinet er involvert i kroppens betennelsesprosesser, og ved å blokkere det kan betennelsen i kroppen reduseres. Tofidence reduserer symptomer som smerter og hevelse i leddene, og kan også forbedre din evne til å utføre daglige gjøremål. Det er blitt vist at Tofidence kan utsette ødeleggelsene av brusk og knokler i leddene forårsaket av sykdommen, samt forbedre din evne til å utføre vanlige, daglige aktiviteter.

- **Tofidence brukes til behandling av voksne** med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA), en autoimmun sykdom, der tidligere behandling har vært ineffektiv. Tofidence gis vanligvis sammen med metotreksat. Tofidence kan også gis alene hvis legen avgjør at metotreksat ikke er egnet.
- **Tofidence kan også brukes til å behandle voksne** med alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt som ikke tidligere har vært behandlet med metotreksat.
- **Tofidence brukes til å behandle barn med sJIA.** Tofidence brukes til barn i alderen 2 år og oppover som har **aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA)**, en inflammatorisk sykdom som forårsaker smerter og opphovning av ett eller flere ledd, samt feber og utslett. Tofidence brukes for å bedre symptomene ved sJIA og kan gis sammen med metotreksat eller alene.
- **Tofidence brukes til å behandle barn med pJIA.** Tofidence brukes til barn i alderen 2 år og oppover som har **aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)**, en inflammatorisk sykdom som forårsaker smerter og hevelser i ett eller flere ledd. Tofidence brukes til å bedre symptomene på pJIA og kan gis sammen med metotreksat eller alene.

- **Tofidence brukes til å behandle voksne** med koronavirussykdom 2019 (covid-19) som får systemiske kortikosteroider og trenger supplerende oksygen eller mekanisk ventilasjon.

2. Hva du må vite før du blir gitt Tofidence

Du skal ikke gis Tofidence

- dersom du er **allergisk** overfor tocilizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en aktiv, alvorlig infeksjon.

Hvis noe av dette gjelder for deg, skal du underrette lege eller sykepleier som skal gi deg infusjonen.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du gis Tofidence.

- **Informér legen din umiddelbart** dersom du får en **allergisk reaksjon** som tett bryst, hvesende pust, alvorlig svimmelhet eller ørhet, opphovnede lepper eller utslett under eller etter infusjonen.
- Dersom du har en **infeksjon**, kortvarig eller langvarig, eller dersom du ofte får infeksjoner. **Informér legen din umiddelbart** dersom du føler deg uvel. Tofidence kan redusere kroppens evne til å respondere på infeksjoner og kan forverre en eksisterende infeksjon eller øke risiko for å få nye infeksjoner.
- Informér legen din dersom du har hatt **tuberkulose**. Legen din vil undersøke deg for tegn og symptomer på tuberkulose før du starter behandlingen med Tofidence. Ved symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vektapp, slapphet, mild feber), eller hvis annen infeksjon oppstår under eller etter behandlingen må du fortelle det til legen din umiddelbart.
- Informér legen din dersom du har hatt **magesår** eller **divertikulitt**. Symptomer kan være magesmerter og uforklarlige endringer i avføringsmønster med feber.
- Informér legen din dersom du har en **leversykdom**. Før du bruker Tofidence kan legen velge å ta en blodprøve for å måle leverfunksjonen din.
- **Informér pasientens lege dersom pasienten som skal behandles** (både barn og voksne) **nylig har fått en vaksine**, eller planlegger å bli vaksinert. Det anbefales at alle pasienter, spesielt barn, er a jour med all vaksinering før oppstart av behandling med Tofidence, med mindre akutt behandlingsstart er nødvendig. Noen typer vaksiner bør ikke gis ved behandling med Tofidence.
- Informér legen din hvis du har **kreft**. Legen vil avgjøre om du likevel kan få Tofidence.
- Informér legen din hvis du har **kardiovaskulære risikofaktorer** som økt blodtrykk og økt kolesterol. Disse faktorene må overvåkes mens du får Tofidence.
- Legen vil følge deg opp nøye hvis du har moderate til alvorlige problemer med **nyrefunksjonen**.
- Hvis du har **vedvarende hodepine**.

Legen din vil ta blodprøver av deg før du får Tofidence og under behandlingen for å undersøke om du har lavt antall hvite blodceller, lavt antall blodplater eller høye verdier av leverenzymmer.

Barn og ungdom

Det er ikke anbefalt å bruke Tofidence hos pasienter under 2 år.

Informer barnets lege dersom barnet tidligere har hatt **makrofagaktiveringssyndrom**, (aktivering og ukontrollert deling av spesifikke blodceller). Legen vil avgjøre om barnet likevel kan gis Tofidence.

Tofidence inneholder polysorbat

Dette legemidlet inneholder 0,5 mg polysorbat 80 (E 433) per 20 mg/ml tocilizumab. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

Andre legemidler og Tofidence

Snakk med lege dersom du (eller barnet ditt, hvis han/hun er pasienten) bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også andre legemidler uten resept. Tofidence kan påvirke effekten av noen legemidler, og det kan bli nødvendig å justere doseringen av disse. Du må **informere legen din** hvis du bruker legemidler som inneholder noen av følgende virkestoffer:

- metylprednisolon, deksametason, brukes for å dempe betennelse (**inflammasjon**)
- simvastatin eller atorvastatin, brukes for å redusere **kolesterolnivået**
- kalsiumkanalblokkere (f.eks. amlodipin), brukes ved behandling av **høyt blodtrykk**
- teofyllin, brukes ved behandling av **astma**
- warfarin eller fenprokumon, brukes som **blodfortynnende midler**
- fenytoin, brukes ved behandling av **krampeanfall**
- ciklosporin, brukes for å **undertrykke immunsystemet** ved organtransplantasjoner
- benzodiazepiner (f.eks. temazepam), brukes for å **lindre angst**.

På grunn av mangel på klinisk erfaring, anbefales det ikke å bruke Tofidence sammen med andre biologiske legemidler for behandling av RA, sJIA eller pJIA.

Graviditet, amming og fertilitet

Tofidence skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under og i opptil 3 måneder etter avsluttet behandling.

Avbryt ammingen hvis du skal få Tofidence og snakk med lege. Før du starter å amme bør du ha fått siste dose av Tofidence for minst 3 måneder siden. Det er ukjent om Tofidence blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Data som så langt er tilgjengelige, antyder ingen effekt på fruktbarheten ved denne behandlingen.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan forårsake svimmelhet. Hvis du opplever å bli svimmel, skal du ikke kjøre bil, sykle eller bruke maskiner.

3. Hvordan Tofidence blir gitt

Dette legemidlet er underlagt begrenset forskriving av legen din.

Tofidence vil bli **gitt til deg av en lege eller sykepleier som et drypp i en blodåre (en vene)**. De vil fortynne oppløsningen, sette opp den intravenøse oppløsningen og overvåke deg under og etter behandlingen.

Voksne RA-pasienter

Vanlig dosering for Tofidence er 8 mg per kg kroppsvekt. Avhengig av respons kan legen redusere dosen til 4 mg/kg og øke tilbake til 8 mg/kg ved behov.

Voksne vil få Tofidence én gang hver 4. uke som drypp i en blodåre (intravenøs infusjon i en vene)

over én time.

Barn med sJIA (2 år og oppover)

Den vanlige dosen av Tofidence er avhengig av vekten din.

- Hvis du veier mindre enn 30 kg, er dosen **12 mg for hver kilo kroppsvekt**
- Hvis du veier 30 kg eller mer, er dosen **8 mg for hver kilo kroppsvekt**

Dosen beregnes ut fra kroppsvekten din hver gang du skal ha Tofidence.

Barn med sJIA vil få Tofidence en gang hver 2. uke som drypp i en blodåre (intravenøs infusjon i en vene) over 1 time.

Barn med pJIA (2 år og oppover)

Vanlig dose av Tofidence er avhengig av vekten din.

- Hvis du veier mindre enn 30 kg, er dosen **10 mg for hver kilo kroppsvekt**
- Hvis du veier 30 kg eller mer, er dosen **8 mg for hver kilo kroppsvekt**

Dosen beregnes ut fra kroppsvekten din hver gang du skal ha Tofidence.

Barn med pJIA vil få Tofidence én gang hver 4. uke som drypp i en blodåre (intravenøs infusjon) over én time.

Pasienter med covid-19

Den vanlige dosen av Tofidence er **8 mg for hver kg kroppsvekt**. En andre dose kan være nødvendig.

Dersom du gis for mye av Tofidence

Siden Tofidence gis av lege eller sykepleier er det lite sannsynlig at du vil få for mye. Snakk med legen din dersom du likevel er bekymret.

Dersom du går glipp av en dose av Tofidence

Siden Tofidence gis av lege eller sykepleiere er det lite trolig at du går glipp av en dose. Snakk med legen din eller sykepleier dersom du likevel er bekymret.

Dersom du avbryter behandling med Tofidence

Du skal ikke avbryte behandling med Tofidence uten å diskutere dette med legen din først.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkninger kan oppstå i opptil minst 3 måneder etter siste dose Tofidence.

Mulige alvorlige bivirkninger: Informer legen din umiddelbart.

Disse er vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

Allergiske reaksjoner under eller etter infusjon:

- pustevansker, tetthet i brystet eller ørhet
- utslett, kløe, elveblest, hevelse på lepper, tungen eller i ansiktet

Hvis du merker noen av disse bivirkningene, må du fortelle det til lege **umiddelbart**.

Tegn på alvorlige infeksjoner:

- feber og frysninger
- blemmer på huden eller i munnen
- magesmerter

Tegn og symptomer på levertoksisitet

Disse er sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer

- trøtthet
- magesmerter
- gulsott (gulfarging av hud eller øyne)

Hvis du merker noen av disse bivirkningene, må du fortelle det til lege **snarest mulig**.

Svært vanlige bivirkninger: *kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer*

- øvre luftveisinfeksjoner med typiske symptomer slik som hoste, tett nese, rennende nese, sår hals og hodepine
- høye nivåer av fett (kolesterol) i blodet.

Vanlige bivirkninger: *kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer*

- lungebetennelse (pneumoni)
- helvetesild (herpes zoster)
- forkjølelsessår (oral herpes simplex), blemmer
- hudinfeksjon (cellulitter) noen ganger med feber og frysninger
- utslett og kløe, elveblest
- allergiske (overfølsomhets) reaksjoner
- øyeinfeksjon (konjunktivitt)
- hodepine, svimmelhet, høyt blodtrykk
- sår i munn, magesmerter
- væskeretensjon (ødem) i nedre del av beina, vektøkning
- hoste, kortpustethet
- lavt antall hvite blodceller påvist ved blodprøve (nøytropeni, leukopeni)
- unormale leverfunksjonsprøver (økte transaminaser)
- påvist økt bilirubin i blodprøver
- lave nivåer av fibrinogen i blodet (et protein som er involvert i blodlevring).

Mindre vanlige bivirkninger: *kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer*

- divertikulitt (feber, kvalme, diaré, forstoppelse, magesmerter)
- røde opphovnede områder i munnen
- høye blodfettnivåer (triglyserider)
- magesår
- nyrestein
- underaktiv skjoldbruskkjertel

Sjeldne bivirkninger: *kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer*

- Stevens-Johnson syndrom (hudutslett som kan føre til alvorlig blemmedannelse og avskalling av huden)
- dødelige allergiske reaksjoner (anafylaksi [dødelig])
- leverbetennelse (hepatitt), gulsott

Svært sjeldne bivirkninger: *kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer*

- lave blodverdier av hvite blodceller, røde blodceller og blodplater i blodprøver
- leversvikt

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget.

Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

Barn med sJIA

Generelt var bivirkninger hos sJIA-pasienter av en liknende type som hos voksne med RA. Noen bivirkninger ble observert oftere: betennelse i nese eller hals, diaré, lavere antall hvite blodceller og forhøyete leverenzymmer.

Barn med pJIA

Generelt var bivirkninger hos pJIA-pasienter av en liknende type som hos voksne med RA. Noen bivirkninger ble sett oftere: betennelse i nese og hals, hodepine, kvalme og lavere antall hvite blodceller.

5. Hvordan du oppbevarer Tofidence

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytteresken og på hetteglassetikettene etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Informasjon om oppbevaring og tidspunkt for bruk av tocilizumab når det har blitt fortynnet og er klart til bruk, er beskrevet under avsnittet «Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell».

Oppbevar hetteglasset(ene) i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tofidence

- Virkestoffet er tocilizumab.
 - Hvert hetteglass på 4 ml inneholder 80 mg tocilizumab (20 mg/ml)
 - Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 200 mg tocilizumab (20 mg/ml)
 - Hvert hetteglass på 20 ml inneholder 400 mg tocilizumab (20 mg/ml)
- Andre innholdsstoffer er sukrose (E 473), polysorbat 80 (E 433), L-histidin, L-histidinhydroklorid, argininhydroklorid og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Tofidence ser ut og innholdet i pakningen

Tofidence er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Konsentratet er en klar til opaliserende, fargeløs til lys gul oppløsning.

Tofidence leveres i ett hetteglass (glass type I) med propp (butylgummi) som inneholder 4 ml, 10 ml eller 20 ml konsentrat. Pakningsstørrelser på 1 og 4 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 78 79 37 53

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 210 877 1500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 407

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB

Tηλ: + 357 22 76 5715

Tel: +46 (0)8 525 038 36

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner til tilberedning før bruk

Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kun løsninger som er klare til opaliserende, fargeløse til lys gul og fri for synlige partikler skal fortynnes. Bruk steril kanyler og sprøyte for å tilberede Tofidence.

RA- og covid-19-pasienter

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning aseptisk fra en 100 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av Tofidence-konsentrat som pasienten skal ha i sin dose. Trekk opp den forskrevne mengde Tofidence-konsentrat (0,4 ml/kg) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 100 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

Bruk hos den pediatriske populasjonen

sJIA- og pJIA-pasienter ≥ 30 kg

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning aseptisk fra en 100 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av Tofidence-konsentrat som pasienten skal ha. Trekk opp den forskrevne mengde Tofidence-konsentrat (**0,4 ml/kg**) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 100 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

sJIA-pasienter < 30 kg

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning aseptisk fra en 50 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av Tofidence-konsentrat som pasienten skal ha i sin dose. Trekk opp den forskrevne mengde Tofidence-konsentrat (**0,6 ml/kg**) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 50 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

pJIA-pasienter < 30 kg

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning aseptisk fra en 50 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av Tofidence-konsentrat som pasienten skal ha i sin dose. Trekk opp den forskrevne mengde Tofidence-konsentrat (**0,5 ml/kg**) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 50 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

Tofidence er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.