

**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

Tuyory 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én 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 produsert i kinesiske hamsterovarie (CHO)-celler ved rekombinant DNA-teknologi.

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert hetteglass på 80 mg inneholder 0,10 mmol (1,76 mg) natrium og 2 mg (0,5 mg/ml) polysorbat 80.

Hvert hetteglass på 200 mg inneholder 0,20 mmol (4,39 mg) natrium og 5 mg (0,5 mg/ml) polysorbat 80.

Hvert hetteglass på 400 mg inneholder 0,39 mmol (8,79 mg) natrium og 10 mg (0,5 mg/ml) polysorbat 80.

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 en pH på 6,2 - 6,8 og en osmolalitet på 160 - 220 mOsm/kg.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

#### Revmatoid artritt (RA)

Tuyory, i kombinasjon med metotreksat, er indisert til:

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

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

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

#### Koronavirusykdom 2019 (covid-19)

Tuyory er indisert til behandling av covid-19 hos voksne som får systemiske kortikosteroider og trenger supplerende oksygen eller mekanisk ventilasjon.

#### Systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA)

Tuyory er indisert til behandling av aktiv sJIA hos pasienter i alderen 2 år og eldre, som ikke har respondert adekvat på tidligere behandling med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og systemiske kortikosteroider. Tuyory kan brukes som monoterapi (ved intoleranse overfor MTX eller når behandling med MTX ikke er egnet) eller i kombinasjon med metotreksat.

#### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)

Tuyory i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av 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. Tuyory kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når videre behandling med metotreksat ikke er egnet.

#### Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

Tuyory er indisert til behandling av kimær antigenreseptor (CAR) T-celleindusert alvorlig eller livstruende CRS hos voksne og barn i alderen 2 år og eldre.

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

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

Alle pasienter som behandles med Tuyory skal få utdelt pasientkort.

#### Dosering

##### *RA-pasienter*

Anbefalt dosering er 8 mg/kg kroppsvikt 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

<b>Laboratorieverdi</b>	<b>Tiltak</b>
> 1 til 3 × øvre normalverdi (ULN)	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig.  Ved vedvarende forhøyede verdier innenfor dette området, reduser tocilizumab-dosen til 4 mg/kg eller avbryt behandling til alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normalisert.  Start opp igjen behandlingen med 4 mg/kg eller 8 mg/kg i henhold til klinikk.

> 3 til 5 × ULN (bekreftet ved gjentatte prøver, se pkt. 4.4)	Avbryt behandlingen med tocilizumab til < 3 × ULN og følg anbefalinger over for > 1 til 3 × ULN.  Ved vedvarende forhøyede verdier > 3 × ULN, seponer behandlingen.
> 5 × ULN	Seponer behandlingen.

- Lavt absolutt nøytrofittall (ANC)

For pasienter som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab, er initiering ikke anbefalt for pasienter med et absolutt nøytrofittall (ANC) under  $2 \times 10^9$ /liter.

Laboratorieverdi (celler × 10 <sup>9</sup> /liter)	Tiltak
ANC > 1	Oppretthold doseringen.
ANC 0,5 til 1	Avbryt behandlingen med tocilizumab.  Når ANC øker > $1 \times 10^9$ /liter, gjenoppta behandling med 4 mg/kg og øk til 8 mg/kg i henhold til klinikk.
ANC < 0,5	Seponer behandlingen.

- Lavt platetall

Laboratorieverdi (celler × 10 <sup>3</sup> /mikroliter)	Tiltak
50 til 100	Avbryt behandlingen med tocilizumab.  Når platetallet > $100 \times 10^3$ /mikroliter, gjenoppta behandling med 4 mg/kg og øk til 8 mg/kg i henhold til klinikk.
< 50	Seponer behandlingen.

#### *Covid-19-pasienter*

Anbefalt dosering for behandling av covid-19 er en enkelt 60-minutters intravenøs infusjon på 8 mg/kg kroppsvekt hos pasienter som får systemiske kortikosteroider og trenger supplerende oksygen eller mekanisk ventilasjon, se pkt. 5.1. Hvis kliniske tegn eller symptomer forverres eller ikke bedres seg etter første dose, kan én ytterligere 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 laborietest	Laboratorieverdi	Tiltak
Leverenzymverdi	> $10 \times$ ULN	Administrering av tocilizumab anbefales ikke
Absolutt nøytrofittall	< $1 \times 10^9$ /liter	
Platetall	< $50 \times 10^3$ /mikroliter	

#### *Cytokinfrikkingsyndrom (CRS) (voksne og barn)*

Anbefalt dosering for behandling av CRS gitt som en 60-minutters intravenøs infusjon er 8 mg/kg for pasienter som veier 30 kg eller mer, eller 12 mg/kg for pasienter som veier mindre enn 30 kg. Tocilizumab kan gis alene eller i kombinasjon med kortikosteroider.

Hvis det ikke oppstår klinisk bedring av tegn og symptomer på CRS etter første dose, kan inntil 3 ytterligere doser av tocilizumab administreres. Intervallet mellom påfølgende doser skal være på minst 8 timer. Doser som overskrider 800 mg per infusjon, anbefales ikke hos CRS-pasienter.

Pasienter med alvorlig eller livstruende CRS har ofte cytopeni eller forhøyet ALAT eller ASAT på grunn av den underliggende maligniteten, tidligere lymfocytdepleterende kjemoterapi eller CRS.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter > 65 år.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Tocilizumab er ikke undersøkt hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye hos disse pasientene.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Tocilizumab er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det kan derfor ikke gis doseringsanbefalinger.

#### *Pediatrik populasjon*

##### sJIA-pasienter

Anbefalt dosering 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 skal beregnes ut i fra pasientens kroppsvekt ved hver administrering. Endring av dosen skal kun 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. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Seponering av 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 administrering 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

Laboratorieverdier	Tiltak
> 1 til 3 × ULN	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig. Ved vedvarende forhøyede verdier innenfor dette området, avbryt tocilizumab inntil ALAT/ASAT er normalisert.
> 3 × ULN til 5 × ULN	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig.  Avbryt behandlingen med tocilizumab inntil < 3 × ULN, og følg anbefalinger over for > 1 til 3 × ULN.

> 5 × ULN	Seponer tocilizumab.  Avgjørelsen om å seponere behandlingen ved sJIA på grunn av unormale laboratorieverdier, skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient.
-----------	--

- Lavt absolutt nøytrofilitall (ANC)

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

- Lavt platetall

Laboratorieverdier (celler × 10 <sup>3</sup> /mikroliter)	Tiltak
50 til 100	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig.  Avbryt behandlingen med tocilizumab.  Gjenoppta behandlingen når platetallet er > 100 × 10 <sup>3</sup> /mikroliter.
< 50	Seponer tocilizumab.  Avgjørelsen om å seponere behandlingen 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 skal 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 skal beregnes ut i fra pasientens kroppsvekt ved hver administrering. Endring av dosen skal kun 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. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Opphold i administrering av tocilizumab hos pJIA-pasienter anbefales ved følgende unormale laboratorieverdier som i tabellen under. Dersom det er hensiktsmessig, bør dosen av samtidig administrert metotreksat og/eller andre legemidler modifiseres eller seponeres, og administreringen 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 laboratorieverdier, være basert på en klinisk vurdering av den enkelte pasienten.

- Unormale leverenzymverdier

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

- Lavt absolutt nøytrofilitall (ANC)

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

- Lavt platetall

Laboratorieverdier (celler $\times 10^3/\text{mikroliter}$ )	Tiltak
50 til 100	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig.  Avbryt dosering med tocilizumab.

	Gjenoppta behandling når platetallet er $> 100 \times 10^3$ /mikroliter.
< 50	Seponer tocilizumab.  Avgjørelsen om å seponere behandlingen 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. Fortsatt behandling skal revurderes nøye dersom pasienten ikke viser bedring i løpet av denne tiden.

### CRS

Tocilizumab kan brukes til pediatriske pasienter (2 år og eldre) med samme dosering som hos voksne ved CRS. Se pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte, underavsnittet Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) (voksne og barn).

### Administrasjonsmåte

Etter fortykning skal dette legemidlet administreres som en intravenøs infusjon over 1 time. Hvis tegn og symptomer på en infusjonsrelatert reaksjon oppstår, skal infusjonen gis langsommere eller avbrytes, og egnet legemiddel/støttende behandling skal gis umiddelbart (se pkt. 4.4).

Forsiktighet må utvises for å unngå eksponering for DEHP fra PVC-infusjonsposser. Bruk helst DEHP-frie PVC, polypropylen (PP) eller polyetylen (PE) infusjonsposser for å redusere potensiell risiko.

### *RA-, sJIA-, pJIA-, CRS-, og covid-19-pasienter $\geq 30$ kg*

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

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

### *sJIA-, pJIA-, og CRS-pasienter $< 30$ kg*

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

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

## **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). Behandling skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner (se pkt. 4.3). Dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon, skal behandling med tocilizumab avbrytes inntil infeksjonen er under kontroll (se pkt. 4.8). Helsepersonell bør utvise forsiktighet ved vurdering av bruk av dette legemidlet 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 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 tegn og symptomer på infeksjon skal vurderes når en pasient evalueres for mulig infeksjon. Pasienter (som også inkluderer yngre barn med sJIA eller pJIA som ikke har evne til å kommunisere sine symptomer) og foreldre/omsorgspersoner 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 (TB)*

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

Pasienter skal instrueres til å oppsøke lege dersom tegn og symptomer (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vekttap, lavgradig feber) som kan tyde på en tuberkuloseinfeksjon oppstår under eller etter behandling med dette legemidlet.

### *Viral reaktivering*

Viral reaktivering (f.eks. hepatitt B virus) er blitt rapportert ved biologisk behandling 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). Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med intestinal ulcerasjon eller divertikulitt i anamnesen. Pasienter med symptomer som kan tyde på komplikasjoner til divertikulitt, f.eks. abdominale smerter, blødning og/eller uforklarlig endring i avføringsmønster med feber, skal utredes raskt for tidlig påvisning av divertikulitt som kan være forbundet med gastrointestinal perforasjon.

### *Overfølsomhetsreaksjoner*

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner 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 overfølsomhetsreaksjoner under tidligere infusjoner, selv om de har fått premedisinering med kortikosteroider og antihistaminer. Egnede behandling bør være tilgjengelig for øyeblikkelig bruk dersom en anafylaktisk reaksjon oppstår under behandlingen. Hvis en anafylaktisk reaksjon eller annen alvorlig overfølsomhet/alvorlig infusjonsrelatert reaksjon inntreffer, skal administrering av tocilizumab stoppes umiddelbart og behandlingen seponeres permanent.

### *Aktiv leversykdom og nedsatt leverfunksjon*

Behandling med tocilizumab, spesielt ved samtidig bruk med metotreksat, kan være forbundet med økte levertransaminaser. 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 behandling med tocilizumab har det ofte blitt rapportert forbigående eller intermitterende mild og moderat økning av levertransaminaser (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 behandling. Tilfeller av leversvikt som resulterte i levertransplantasjon er rapportert. Pasientene skal rådes til å umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp ved tegn og symptomer på leverskade.

Det bør utvises forsiktighet ved initiering av behandling hos pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT  $> 1,5 \times$  øvre normalverdi (ULN). Hos RA-, pJIA- og sJIA-pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT  $> 5 \times$  øvre normalverdi (ULN) 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  $> 3 - 5 \times$  øvre normalverdi (ULN) som bekreftes med gjentatte prøver, skal behandling avbrytes.

### *Hematologiske forandringer*

Redusert antall nøytrofiler og blodplater 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.

Hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab, anbefales ikke oppstart av behandling hos pasienter med ANC under  $2 \times 10^9$ /liter. Det bør utvises forsiktighet ved vurdering av initiering av behandling hos pasienter med lave blodplattetall (dvs. blodplattetall  $< 100 \times 10^3$ /mikroliter). Hos RA-, pJIA- og sJIA-pasienter som utvikler ANC  $< 0,5 \times 10^9$ /liter eller blodplattetall  $< 50 \times 10^3$ /mikroliter, anbefales ikke fortsatt behandling.

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

Hos RA-pasienter bør nøytrofiler og blodplater overvåkes 4 til 8 uker etter behandlingsstart og deretter i henhold til standard klinisk praksis. Anbefalinger om dosejustering basert på ANC og blodplattetall er gitt i pkt. 4.2.

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

### *Lipidverdier*

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

### *Nevrologiske sykdommer*

Behandlerne bør være oppmerksom på symptomer på mulig nyoppstått demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet. Risiko for demyeliniserende sykdom ved bruk av tocilizumab er ikke kjent på det nåværende tidspunkt.

#### *Malignitet*

Pasienter med RA har økt risiko for malignitet. Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for malignitet. De kliniske dataene er utilstrekkelige til å vurdere potensiell forekomst av malignitet etter eksponering for tocilizumab. Langtids sikkerhetsevalueringer pågår.

#### *Vaksinasjon*

Levende og svekkede levende vaksiner skal ikke gis samtidig med dette 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 pJIA- og sJIA-pasienter, er ajour med hensyn til all immunisering i samsvar med gjeldende retningslinjer for immunisering, før oppstart av behandling. Intervallet mellom levende vaksiner og oppstart av behandling 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) skal 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-, pJIA- eller sJIA-pasienter. Det anbefales ikke å bruke dette legemidlet sammen med andre biologiske legemidler.

#### Covid-19-pasienter

- Effekten av dette legemidlet har ikke blitt fastslått ved behandling av covid-19-pasienter som ikke har forhøyede CRP-nivåer, se pkt. 5.1.
- Dette legemidlet 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 dette legemidlet 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 fordelen ved å behandle covid-19 mot den potensielle risikoen ved akutt behandling med tocilizumab. Hos covid-19-pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT over  $10 \times$  øvre normalverdi (ULN), frarådes behandling med tocilizumab. Hos covid-19-pasienter, bør ALAT og ASAT overvåkes i henhold til gjeldende standard klinisk praksis.

#### *Hematologiske forandringer*

Hos covid-19-pasienter som utvikler  $ANC < 1 \times 10^9$ /liter eller blodplattetall  $< 50 \times 10^3$ /mikroliter, frarådes administrering av behandlingen. Nøytrofiler og blodplater bør overvåkes i henhold til gjeldende standard klinisk praksis, se pkt. 4.2.

## Pediatrik populasjon

### *sJIA-pasienter*

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

### *Natrium*

Etter fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder tilberedt infusjonsvæske, oppløsning 230,6 mg natrium per maksimal dose på 800 mg. Dette tilsvarer 11,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Dette bør tas i betraktning hos pasienter på en natriumkontrollert diett.

### *Polysorbat*

Dette legemidlet inneholder 2 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass med 80 mg, 5 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass med 200 mg og 10 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass med 400 mg. Dette tilsvarer 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Dette skal tas i betraktning hos pasienter med kjente allergier.

## **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 eksponeringen for metotreksat.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser med samtidig bruk av metotreksat, NSAIDs eller kortikosteroider, viste ingen påvirkning på clearance for tocilizumab.

Ekspresjon av hepatiske CYP450-enzymmer hemmes av cytokiner, slik som IL-6, som stimulerer kronisk inflammasjon. Ekspresjon av CYP450 kan derfor reverseres ved introduksjon av potent cytokinhemmende behandling, slik som tocilizumab.

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

I en studie med RA-pasienter ble nivåene for simvastatin (CYP3A4) redusert med 57 % én uke etter en enkeltdose tocilizumab til nivået tilsvarende, eller litt høyere enn det som var observert hos friske personer.

Ved oppstart eller seponering av behandling med tocilizumab, skal pasienter som bruker 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, fenpropion, fenitoin, ciklosporin eller benzodiazepiner) overvåkes, da doseøkning kan bli nødvendig for å opprettholde 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 i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandlingen.

### Graviditet

Det foreligger 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.

Tuyory bør 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 Tuyory 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**

Tuyory har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, f.eks. svimmelhet (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

*RA, sJIA, pJIA og CRS*

De hyppigst rapporterte bivirkningene er øvre luftveisinfeksjoner, nasofaryngitt, hodepine, hypertensjon og økt ALAT.

De alvorligste bivirkningene er alvorlige infeksjoner, komplikasjoner til divertikulitt og overfølsomhetsreaksjoner.

#### *Covid-19*

De hyppigst rapporterte bivirkningene er økte levertransaminaser, forstoppelse og urinveisinfeksjon.

#### Bivirkningstabell

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 i henhold til MedDRA organklassesystem. Tilhørende frekvenskategori for hver bivirkning er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og frekvens ikke kjent (kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

#### *RA-pasienter*

*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 organklasse- system	Frekvenskategorier med foretrukne termer				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveis- infeksjoner	Cellulitt, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulitt		

MedDRA organklasse- system	Frekvenskategorier med foretrukne termer				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni, Nøytropeni, Hypofibrinogenemi			
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaksi (dødelig) <sup>1,2,3</sup>	
Endokrine sykdommer			Hypotyreoidisme		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperkolesterolemi*		Hypertriglyseridemi		
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				Legemiddelindusert leverskade, Hepatitt, Gulsott	Leversvikt
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, Pruritus, Urtikaria		Stevens-Johnson syndrom <sup>3</sup>	
Sykdommer i nyre og urinveier			Nefrolitt		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Perifert ødem, Overfølsomhetsreaksjoner			
Undersøkelser		Økte levertransaminaser, Vektøkning, Forhøyet totalbilirubin*			

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

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

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

<sup>3</sup> Denne bivirkningen ble identifisert gjennom overvåking 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.

#### *Pasienter med covid-19*

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

Følgende bivirkninger, oppført etter MedDRA organklassesystem i tabell 2, har blitt bedømt fra hendelser som oppstod hos minst 3 % av tocilizumab-behandlede pasienter og mer vanlig enn hos pasienter som fikk placebo i den samlede sikkerhetsevaluerbare populasjonen fra de kliniske studiene ML42528, WA42380 og WA42511.

*Tabell 2. Liste over bivirkninger<sup>1</sup> identifisert fra den samlede sikkerhetsevaluerbare populasjonen fra kliniske studier med tocilizumab hos covid-19-pasienter<sup>2</sup>*

MedDRA organklassesystem	Foretrukne termer og frekvens Vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi
Psykiatriske lidelser	Angst, søvnløshet
Karsykdommer	Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse, diaré, kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	Økte levertransaminaser

<sup>1</sup> Pasienter telles én gang for hver kategori uavhengig av antall reaksjoner

<sup>2</sup> Inkluderer bedømte reaksjoner rapportert i studiene WA42511, WA42380 og ML42528

#### *Pasienter med sJIA eller pJIA*

Bivirkninger hos sJIA- og pJIA-pasienter behandlet med tocilizumab er oppført i tabell 3 og presentert etter MedDRA organklassesystem. Den tilsvarende frekvenskategorien for hver bivirkning er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) eller mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ).

*Tabell 3. Liste over bivirkninger som forekommer hos pasienter i kliniske studier med sJIA eller pJIA som får tocilizumab som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.*

MedDRA organklassesystem	Foretrukket term (PT)	Frekvens		
		Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	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 <sup>1</sup> , sJIA <sup>2</sup>	
<b>Undersøkelser</b>				
	Økte levertransaminaser		pJIA	
	Redusert nøytrofiltall	sJIA	pJIA	
	Redusert blodplattetall		sJIA	pJIA
	Økt kolesterol		sJIA	pJIA

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

2. Infusjonsrelaterte reaksjoner hos sJIA-pasienter inkluderte, men var ikke begrenset til utslett, urtikaria, diaré, epigastrisk ubehag, artralgi og hodepine.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *RA-pasienter*

#### Infeksjoner

I de 6-måneders kontrollerte studiene var hyppigheten av alle 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 monoterapistudien, 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 kan forekomme sammen med 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.

#### Gastrointestinal perforasjon

I løpet av de kontrollerte 6-måneders kliniske studiene, var den totale raten av gastrointestinale perforasjoner 0,26 tilfeller per 100 pasientår med tocilizumab-behandling. I populasjonen for langtidseksponering var den totale raten av gastrointestinale perforasjoner 0,28 tilfeller per 100 pasientår. Rapporter om gastrointestinale perforasjoner fra behandling 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 4 009 pasienter, 0,2 %) var flere ganger høyere med dosering 4 mg/kg sammenlignet med dosering 8 mg/kg. Klinisk signifikante overfølsomhetsreaksjoner som var forbundet med tocilizumab, og som nødvendiggjorde behandlingsstans, ble rapportert hos totalt 56 av 4 009 pasienter (1,4 %) behandlet 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).

#### Nøytrofiler

I de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod reduksjon i antall nøytrofile  $< 1 \times 10^9$ /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  $< 1 \times 10^9$ /liter gjorde det innen 8 uker etter behandlingsstart. Reduksjon til  $< 0,5 \times 10^9$ /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 konsekvent med det som var sett i den 6-måneders kontrollerte kliniske studien.

#### Blodplater

I de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod det reduksjon i platetall til  $< 100 \times 10^3$ /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 den 6-måneders klinisk kontrollerte studien.

Svært sjeldne tilfeller av pancytopeni er rapportert etter markedsføring.

#### Økning av levertransaminaser

I løpet av de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod det forbigående forhøyelser av ALAT/ASAT  $> 3 \times$  øvre normalverdi (ULN) 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 (ULN) 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. Totalt 5,8 % av pasientene fikk forhøyede verdier av 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 den 6-måneders klinisk kontrollerte studien.

#### Lipidparametere

I de kontrollerte 6-måneders studiene, ble økning av lipidparametere som total kolesterol, triglyserider, LDL-kolesterol og/eller HDL-kolesterol ofte observert. Ved rutineovervåking fikk ca. 24 % av

pasientene som fikk tocilizumab i kliniske studier påvist vedvarende økning i total kolesterol  $\geq 6,2$  mmol/l, mens 15 % opplevde en vedvarende økning i LDL til  $\geq 4,1$  mmol/l. 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.

#### Hudreaksjoner

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

#### *Covid-19-pasienter*

##### 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

Med få unntak var forekomsten av unormale laboratorieprøver var generelt tilsvarende 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. Nedgang i blodplater og nøytrofiler og økning i ALAT og ASAT var hyppigere blant pasienter som fikk intravenøs tocilizumab versus placebo (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Pediatrik populasjon

Generelt var bivirkninger ved bruk hos pJIA- og sJIA-pasienter tilsvarende de som er sett hos RA-pasienter, se pkt. 4.8.

#### *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger hos pJIA-pasienter*

Sikkerhetsprofilen for intravenøs tocilizumab ved pJIA er undersøkt hos 188 pasienter i alderen 2 til 17 år. Den totale eksponeringen var 184,4 pasientår. Frekvensen av bivirkninger hos pJI-pasienter er angitt i tabell 3. Bivirkningene hos pJIA-pasienter var av samme type som de som var sett hos RA- og sJIA-pasienter. 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 populasjonen 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  $\geq 30$  kg, behandlet med 8 mg/kg tocilizumab (4,0 per 100 pasientår). Forekomsten av infeksjoner som førte til doseseponering var også tallmessig høyere hos pasienter  $< 30$  kg som ble behandlet med 10 mg/kg tocilizumab (21,4 %) sammenlignet med pasienter  $\geq 30$  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 populasjonen 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 var observerte bivirkninger under eller innen 24 timer etter en infusjon av samme type som de som var sett hos RA- og sJIA-pasienter, se pkt. 4.8.

Ingen klinisk signifikante overfølsomhetsreaksjoner forbundet med tocilizumab og ingen hendelser som krevde seponering av tocilizumab ble rapportert.

#### Nøytrofler

Den rutinemessige laboratorieovervåkingen av alle pasientene som ble behandlet med tocilizumab, viser reduksjon i antall nøytrofile til under  $1 \times 10^9$ /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.

#### Økte 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  $\geq 130$  mg/dl og totalkolesterol til  $\geq 200$  mg/dl i løpet av studiebehandlingen.

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger hos sJIA-pasienter

Sikkerhetsprofilen for intravenøs tocilizumab ved sJIA er undersøkt 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 fra placebo 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. Frekvensen av bivirkninger hos sJIA-pasienter er angitt i tabell 3. Sammenlignet med den voksne RA-populasjonen, var tilfeller av nasofaryngitt, redusert antall nøytrofile, forhøyet nivå levertransaminaser og diarrè, 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 på 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 tilsvarende 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 12-ukers kontrollfasen, opplevde 4 % av pasientene fra tocilizumab-gruppen

bivirkninger under infusjon. Én 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 tocilizumab-gruppen og 5,4 % av pasientene i placebogruppen en bivirkning innen 24 timer etter infusjon. I tocilizumab-gruppen var bivirkningene blant annet utslett, urtikaria, diaré, epigastrisk ubehag, artralgi og hodepine. Én av disse bivirkningene, urtikaria, ble betraktet som alvorlig.

Klinisk signifikante overfølsomhetsreaksjoner forbundet med 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  $1 \times 10^9$ /liter hos 7 % av pasientene i tocilizumab-gruppen, mens ingen reduksjon forekom i placebogruppen.

I den åpne forlengelsesfasen, forekom en reduksjon av antall nøytrofile til under  $1 \times 10^9$ /liter hos 15 % i tocilizumab-gruppen.

#### 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 tocilizumab-gruppen.

I den åpne forlengelsesfasen, forekom en reduksjon av antall blodplater til under  $100 \times 10^3$ /mikroliter hos 3 % av pasientene i tocilizumab-gruppen, uten relaterte blødninger.

#### Økte levertransaminaser

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

I den åpne forlengelsesfasen, økte ALAT- eller ASAT-nivået til  $\geq 3 \times$  ULN hos henholdsvis 12 % og 4 % av pasientene i tocilizumab-gruppen.

#### Immunoglobulin G

IgG-nivåer reduseres i løpet av behandlingen. 15 pasienter opplevde en reduksjon 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  $\geq 130$  mg/dl og totalkolesterol til  $\geq 200$  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  $\geq 130$  mg/dl og totalkolesterol til  $\geq 200$  mg/dl i løpet av studiebehandlingen.

#### CRS-pasienter

Sikkerheten av tocilizumab ved CRS har blitt evaluert i en retrospektiv analyse av data fra kliniske studier, der 51 pasienter ble behandlet med intravenøs tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg for pasienter under 30 kg) med eller uten ytterligere høydose kortikosteroider for alvorlig eller livstruende CAR T-celleindusert CRS. En median på 1 dose tocilizumab (variasjonsbredde, 1-4 doser) ble administrert.

#### Immunogenisitet

Anti-tocilizumab-antistoffer kan utvikles under behandling med tocilizumab. Korrelasjon mellom antistoffutvikling og klinisk respons eller bivirkninger kan forekomme.

#### 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.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, interleukinhemmere, ATC-kode: L04A C07

Tuyory 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 binder spesifikt til både løselige og membranbundne IL-6-reseptorer (sIL-6R og mIL-6R). Det er vist at tocilizumab hemmer sIL-6R- og mIL-6R-mediert signalisering. 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 neoplasi.

#### 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 i overensstemmelse med effekten på akutfase-reaktanter. Økning i hemoglobinnivå er sett. Dette skyldes at tocilizumab reduserer IL-6-drevne effekter på hepcidinproduksjon som øker tilgjengeligheten av jern. Hos behandlede pasienter ble det sett reduksjon i CRP-nivå til normalverdier så tidlig som i uke 2. Reduksjonen ble opprettholdt mens behandlingen pågikk.

Hos friske frivillige 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 et tilsvarende mønster for 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 tegn og symptomer på RA ble undersøkt i fem randomiserte, dobbeltblinde multisenterstudier. Studie I-V inkluderte pasienter  $\geq 18$  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. Tocilizumab 8 mg/kg ble gitt som monoterapi hver fjerde uke. Kontrollgruppen fikk ukentlig metotreksat (dostittrert 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. 1 196 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons på metotreksat ble evaluert. Tocilizumab i doser på 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 koprime endepunktene forebygging av leddskade og forbedring av fysisk funksjon.

Studie III evaluerte 623 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons på metotreksat. Tocilizumab-doser på 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt som blindet behandling 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 revmatologiske behandling, inkludert en eller flere DMARDs. Tocilizumab-doser på 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-doser på 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 baseline. En signifikant reduksjon i DAS28 (gjennomsnittlig forbedring) på 3,1-3,4 fra baseline 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 samlet analyse av studie II, III og IV var andelen pasienter som fikk ACR 20-, 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 (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)

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

ACR - American College of Rheumatology (ACR)-kriterier  
TCZ - Tocilizumab  
MT - 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 ACR 70 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 Sharpscore og dets komponenter, 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 studie II, var hemmingen av progresjon av strukturell leddskade hos pasienter behandlet med tocilizumab pluss metotreksat opprettholdt i det andre året av behandlingen. Den gjennomsnittlige endringen fra baseline 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*

	<b>PBO + MTX (+TCZ fra uke 24 n = 393</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398</b>
"Total Sharp-Genant"-score	1,13	0,29*
Erosjonsscore	0,71	0,17*
JSNscore	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 placebo pluss metotreksatbehandlede pasienter ( $n = 290$ ) ( $p \leq 0,001$ ). 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 sammenlignet med pasienter behandlet med DMARDs. I løpet av den åpne perioden av studie II, har forbedringen i fysisk funksjon blitt vedlikeholdt i opptil 2 år. Ved uke 52 var hovedendringen i HAQ-DI på -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 tocilizumab gruppen fikk intravenøs i tocilizumab-infusjon (8 mg/kg) hver 4. uke (q4u) og subkutan placeboinjeksjon hver 2. uke (q2u). Pasienter i adalimumab-gruppen fikk en subkutan adalimumab-injeksjon (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) n = 162	TCZ + Placebo (SC) n = 163	p-verdi(a)
<b>Primært endepunkt – gjennomsnittlig forandring fra baseline til uke 24</b>			
DAS28 (justert gjennomsnitt)	-1,8	-3,3	
Forskjell i justert gjennomsnitt (95 % KI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
<b>Sekundære endepunkter – prosentandel respondere ved uke 24 (b)</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
ACR 20-respons, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR 50-respons, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR 70-respons, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup> p-verdi er justert for lokalisering og varighet av RA for alle endepunkter og ytterligere baselineverdi for alle kontinuerlige endepunkter.

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

i.v. = intravenøst

s.c. = subkutan

TCZ = Tocilizumab

ADA = adalimumab

Den samlede kliniske bivirkningsprofilen var tilsvarende 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 tilsvarende 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 forandringmønsteret i laboratorieparametre for sikkerhet (reduksjoner i nøytrofile og antall blodplater, økninger i ALAT, ASAT og lipider), men størrelsen på endringene og hyppigheten av markerte unormale funn var imidlertid større med tocilizumab sammenlignet med adalimumab. Fire (2,5 %) pasienter i tocilizumab-gruppen og to (1,2 %) pasienter i adalimumab-gruppen opplevde CTC grad 3 eller 4-reduksjoner av antall nøytrofile. Elleve (6,8 %) pasienter i tocilizumab-gruppen og fem (3,1 %) pasienter i adalimumab-gruppen opplevde ALAT-forandringer av CTC grad 2 eller høyere. Gjennomsnittlig LDL-økning fra baseline var 0,64 mmol/l (25 mg/dl) hos pasienter i tocilizumab-gruppen og 0,19 mmol/l (7 mg/dl) i adalimumab-gruppen. Sikkerhetsprofilen som ble observert i tocilizumab-gruppen var i overensstemmelse med en kjente sikkerhetsprofilen for tocilizumab, og det ble ikke observert noen nye eller uventede bivirkninger (se tabell 1).

#### Metotreksat-naive, tidlig RA

Studie VII (WA19926), 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  $\leq 6$  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 leddskadeprogresjon over 104 uker. Det primære endepunktet var andelen pasienter som fikk DAS28 remisjon (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 + metotreksatgruppen 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 monoterapigruppen. I denne studien ble ACR/EULAR remisjon (Boolean og Index) også analysert som pre-spesifiserte eksplorative endepunkter, med høyere respons observert i tocilizumab-gruppene. Resultatene fra studie VII er vist i tabell 7.

Tabell 7. Effekresultat for studie VII (WAI9926) 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
<b>Primært endepunkt</b>					
DAS28 remisjon					
uke 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
<b>Sentrale sekundære endepunkter</b>					
DAS 28 remisjon					
uke 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
uke 24	ACR 20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR 50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR 70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
uke 52	ACR 20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR 50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR 70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (justert gjennomsnitt fra baseline)					
uke 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
<b>Radiografiske endepunkter (gjennomsnitt fra baseline)</b>					
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 $\leq 0$ )		226 (83) <sup>‡</sup>	226 (82) <sup>‡</sup>	211 (79)	194 (73)
<b>Eksplorative endepunkter</b>					

	<b>TCZ 8 mg/kg + MTX n = 290</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + placebo n = 292</b>	<b>TCZ 4 mg/kg + MTX n = 288</b>	<b>Placebo + MTX n = 287</b>
uke 24: ACR/EULAR Boolean Remisjon, n (%)	47 (18,4) <sup>‡</sup>	38 (14,2)	43 (16,7) <sup>‡</sup>	25 (10,0)
ACR/EULAR Index Remisjon, n (%)	73 (28,5) <sup>‡</sup>	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
uke 52: ACR/EULAR Boolean Remisjon, n (%)	59 (25,7) <sup>‡</sup>	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR Index Remisjon, n (%)	83 (36,1) <sup>‡</sup>	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modifisert total Sharp score

JSN - leddavsmalning

TCZ - tocilizumab

MTX - metotreksat

ACR - American College of Rheumatology (ACR)-kriterier

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

<sup>‡</sup>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 multiplisitet)

## Covid-19

### *Klinisk effekt*

RECOVERY (Randomisert evaluering av covid-19 behandling) en collaborative group-studie hos hospitaliserte voksne diagnostisert med 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/l) 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/l (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 med sJIA

#### *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 makrofag-aktiveringssyndrom (MAS) 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  $\geq 30$  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 ACR 70-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 ACR 30-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 svært 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	Tocilizumab n = 75	Placebo n = 37
JIA ACR 30	90,7 % <sup>1</sup>	24,3 %
JIA ACR 50	85,3 % <sup>1</sup>	10,8 %
JIA ACR 70	70,7 % <sup>1</sup>	8,1 %
JIA ACR 90	37,3 % <sup>1</sup>	5,4 %

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

#### *Systemiske effekter*

Blant de tocilizumab-behandlede pasientene, var 85 % som hadde feber på grunn av sJIA ved baseline feberfrie (ingen temperatur  $\geq 37,5$  °C registrert de 14 foregående dager) ved uke 12, mot 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 ACR 70-respons fikk redusere dosen av kortikosteroid. Sytten (24 %) av de tocilizumab-behandlede pasientene versus 1 (3 %) av pasientene på placebo kunne redusere dosen av kortikosteroid med minst 20 % uten at de opplevde påfølgende JIA ACR 30-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 tocilizumab-behandlede 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 % versus 19 % ( $p < 0,0001$ ).

#### *Laboratorieparametre*

Femti av syttifem (67 %) tocilizumab-behandlede pasienter hadde hemoglobin  $< LLN$  ved baseline. 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 pasientene med hemoglobin  $< LLN$  ved baseline ( $p < 0,0001$ ).

#### Pediatrik populasjon med pJIA

##### *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 tocilizumab-behandling ( $n = 188$ ), etterfulgt av del II, en 24-ukers randomisert dobbeltblind placebokontrollert seponeringsperiode ( $n = 163$ ), etterfulgt av del III, en 64-ukers åpen periode. Egnede pasienter  $\geq 30$  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 ACR 30-respons ved uke 16 sammenlignet med baseline 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 ACR 30 (i forhold til uke 16) og kvalifiserte for bytte til tocilizumab-behandling (samme dose mottatt i del I).

##### *Klinisk respons*

Det primære endepunktet var andelen pasienter med en JIA ACR 30 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 tocilizumab-behandlede 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 ACR 30-, 50-, og 70-responser ved uke 40 i forhold til baseline vist i tabell 9. I denne statistiske analysen, ble pasienter som fikk oppbluss (og byttet til tocilizumab) under del II eller som sluttet behandling, klassifisert som "ikke-responder". En tilleggsanalyse av JIA ACR-responser, som vurderte observert data ved uke 40, uavhengig av oppbluss-status, viste at 95,1 % av pasientene som fikk kontinuerlig tocilizumab-behandling, oppnådde JIA ACR 30 eller høyere.

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

<b>Responsrate</b>	Tocilizumab $n = 82$	Placebo $n = 81$
ACR 30	74,4 %*	54,3 %*
ACR 50	73,2 %*	51,9 %*

ACR 70	64,6 %*	42,0 %*
--------	---------	---------

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

Antallet aktive ledd ble signifikant redusert sammenlignet med 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 av -45,2 mm vs. -35,2 mm, p=0,0031).

Den justerte gjennomsnittlige endringen i smerte VAS etter 40 uker med tocilizumab-behandling 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 ACR 30 oppbluss og forholdet av pasienter med JIA ACR 30/50/70/90-responser ved uke 40, ved tidligere bruk av biologisk legemiddel (ITT populasjon – studie del II)

	Placebo		Alle TCZ	
	Ja (n = 23)	Nei (n = 58)	Ja (n = 27)	Nei (n = 5)
JIA ACR 30 oppblussing	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR 30 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 ACR 70 respons	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR 90 respons	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

TCZ = tocilizumab

Pasienter randomisert til tocilizumab hadde færre ACR 30 oppbluss og høyere total ACR respons enn pasienter som fikk placebo uavhengig av om de tidligere hadde brukt biologisk legemiddel.

### CRS

Effekten av tocilizumab for CRS-behandling ble vurdert i en retrospektiv analyse av data fra kliniske studier med CAR T-celleterapi (tisagenlecleucel og axicabtagene ciloleucel) for hematologiske maligniteter. Evaluerbare pasienter hadde blitt behandlet med tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg for pasienter < 30 kg) med eller uten ytterligere høydose kortikosteroider for alvorlig eller livstruende CRS, kun den første episoden av CRS ble inkludert i analysen. Effektpopulasjonen i tisagenlecleucel-kohorten inkluderte 28 menn og 23 kvinner (totalt 51 pasienter) med median alder 17 år (variasjonsbredde, 3-68 år). Median tid fra CRS start til første dose tocilizumab var 3 dager (variasjonsbredde, 0-18 dager). Opphør av CRS ble definert som feberfrihet og seponering av vasopressorer i minst 24 timer. Pasienter ble vurdert som respondere hvis CRS opphørte innen 14 dager etter den første dosen tocilizumab, dersom ikke mer enn 2 doser var nødvendig, og ingen andre legemidler enn tocilizumab og kortikosteroider ble brukt til behandling. Det var 39 pasienter (76,5 %, 95 % KI: 62,5 % -87,2 %) som fikk respons. I en uavhengig kohort av 15 pasienter (variasjonsbredde, 9-75 år) med axicabtagene ciloleucel-indusert CRS, responderte 53 % av pasientene.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tocilizumab i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved behandling av cytokinfrigjøringsyndrom forbundet med CAR T-celleterapi.

### 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

### 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 tocilizumab-dose 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  $\geq 100$  kg, var antatt gjennomsnittlig ( $\pm$  SD) steady-state AUC,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  for tocilizumab henholdsvis  $50\,000 \pm 16\,800$  mikrogram x 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 av kroppsvekt) som beskrevet ovenfor. Doserresponskurven for tocilizumab flater ut ved høyere eksponering, som resulterer i mindre nytte-gevinst for hver økning i tocilizumab-konsentrasjon, slik at klinisk meningsfulle økninger i effekt ikke ble vist 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 ( $AUC_{0-28}$ ) =  $18\,312 (5\,184)$  time x 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 x 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 et distribusjonsvolum på 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 administrering gjennomgår tocilizumab bifasisk eliminasjon 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, bestemmes clearance hovedsakelig av lineær clearance.

Hos RA-pasienter var halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) for tocilizumab konsentrasjonsavhengig. Ved steady-state etter dosering 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 parameterne 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 til 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  $\geq 50$  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 voksne 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 merkbar innvirkning på den lineære clearancen 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  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg intravenøst annenhver uke (pasienter med kroppsvekt  $< 30$  kg), 162 mg subkutant hver uke (pasienter med kroppsvekt  $\geq 30$  kg), 162 mg subkutant hver 10. dag eller annenhver uke (pasienter med kroppsvekt under 30 kg).

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

<b>Tocilizumab farmakokinetisk parameter</b>	<b>8 mg/kg annenhver uke, <math>\geq 30</math> kg</b>	<b>12 mg/kg annenhver uke, under 30 kg</b>
$C_{\max}$ (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 $AUC_{\tau}^*$	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 et 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 subkutant annenhver uke (pasienter som veide ≥ 30 kg) eller 162 mg subkutant hver 3. uke (pasienter som veide under 30 kg).

Tabell 12. Forventet gjennomsnitt ± SD farmakokinetiske parametere ved steady-state etter intravenøs dosering ved sJIA

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

\* $\tau$  = 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 for tocilizumab i pJIA-pasienter er opptil 16 dager for de to vektklassene (8 mg/kg for kroppsvekt ≥ 30 kg eller 10 mg/kg for kroppsvekt < 30 kg) i løpet av doseringsintervallet 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.

Karsinogenitets-studier 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 ikke noen påvirkning av 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 effekt på drektigheten eller fosterutviklingen. En liten økning i abort/fosterdød ble imidlertid observert ved høy systemisk eksponering (> 100 × 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 murinanalogue ga ikke toksisitet hos juvenile mus. Mer spesifikt forekom ikke redusert skjelettvækt, immunfunksjon eller kjønnsmodning.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Sukrose  
Polysorbat 80 (E 433)  
Dinatriumfosfatdihydrat  
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat  
Fosforsyre, konsentrert (til justering av pH)  
Natriumhydroksid (til justering av pH)  
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

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

#### Fortynnet preparat

Etter fortynning, er ferdig tilberedt infusjonsoppløsning fysikalsk og kjemisk stabil i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Den kan oppbevares i 50 timer ved 30 °C og i inntil 4 uker i kjøleskap ved 2 °C – 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal ferdig tilberedt infusjonsløsning 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)**

Tuyory leveres i hetteglass (type I) med propp (butylengummi), og inneholder 4 ml, 10 ml eller 20 ml konsentrat. Pakningsstørrelser på 1 og 4 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

### Instruksjon for fortynning før administrering

Parenterale legemidler skal 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 kanyler og sprøyte for å tilberede legemidlet.

Til administrering av infusjon skal kun polyvinylklorid (PVC), polypropylen (PP) eller polyetylen (PE) infusjonsposer brukes.

### *Voksne RA-, CRS- ( $\geq 30$ kg) og covid-19-pasienter*

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

### *Pediatrik populasjon*

#### sJIA-, pJIA-, og CRS-pasienter $\geq 30$ kg

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

#### sJIA- og CRS-pasienter $< 30$ kg

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

#### pJIA-pasienter $< 30$ kg

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

Tuyory er kun til engangsbruk.

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

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2022/001  
EU/1/26/2022/002

EU/1/26/2022/003  
EU/1/26/2022/004  
EU/1/26/2022/005  
EU/1/26/2022/006

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

## **10. OPPDATERINGSDATO**

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

▼ 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

Tuyory 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.

\*Tocilizumab er et rekombinant humanisert, anti-humant monoklonalt antistoff i immunoglobulin G1 (IgG1)-sub-klassen.

### Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver 162 mg/0,9 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 0,27 mg (0,3 mg/ml) polysorbat 80.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon) i ferdigfylt sprøyte.

En fargeløs til svakt gulaktig oppløsning med en pH på 5,8 - 6,2 og en osmolalitet på 240 - 360 mOsm/kg.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

#### Revmatoid artritt (RA)

Tuyory, i kombinasjon med metotreksat, er indisert til:

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

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

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

#### Systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA)

Tuyory er indisert til behandling av aktiv sJIA hos pasienter i alderen 1 år og eldre, som ikke har respondert adekvat på tidligere behandling med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og systemiske kortikosteroider. Tuyory kan brukes som monoterapi (ved intoleranse overfor MTX eller når behandling med MTX ikke er egnet) eller i kombinasjon med metotreksat.

### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)

Tuyory i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av 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. Tuyory kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når videre behandling med metotreksat ikke er egnet.

### Kjempecelleartritt (GCA)

Tuyory er indisert til behandling av GCA hos voksne pasienter.

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Subkutan formulering av tocilizumab administreres med en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk, montert i en sikkerhetsanordning for kanylen. Behandlingen skal initieres av lege med erfaring i diagnostikk og behandling av RA, sJIA, pJIA og/eller GCA. Den første injeksjonen må utføres under tilsyn av kvalifisert helsepersonell. Pasienten eller foreldre/omsorgspersoner kan bare injisere dette legemidlet selv dersom legen mener det er hensiktsmessig. Pasienten eller foreldre/omsorgspersoner som skal injisere dette legemidlet selv må godta nødvendig medisinsk oppfølging og ha fått opplæring i riktig injeksjonsteknikk.

Pasienter som går over fra intravenøs tocilizumab-behandling til subkutan administrering bør administrere første subkutane dose til samme tid som neste planlagte intravenøse dose, under tilsyn av kvalifisert helsepersonell.

Alle pasienter som behandles med Tuyory skal få utdelt pasientkort.

Pasientens eller deres foreldres/omsorgspersoners egnethet for subkutan bruk hjemme bør vurderes. Pasienter eller deres foreldre/omsorgspersoner skal instrueres til å snakke med lege før administrering av neste dose dersom de opplever symptomer på en allergisk reaksjon. Pasienter skal oppsøke lege umiddelbart hvis de utvikler symptomer på alvorlige allergiske reaksjoner (se pkt. 4.4).

### Dosering

#### *RA pasienter*

Anbefalt dosering er 162 mg subkutant én gang hver uke.

Begrenset informasjon er tilgjengelig angående bytte fra tocilizumab intravenøs formulering til tocilizumab subkutan fast dose-formulering. Doseringsintervallet «én gang hver uke» bør følges.

Pasienter som går over fra intravenøs til subkutan formulering skal administrere sin første subkutane dose, i stedet for neste planlagte intravenøse dose, under oppsyn av kvalifisert helsepersonell.

#### *GCA pasienter*

Anbefalt dosering er 162 mg subkutant én gang hver uke, i kombinasjon med gradvis nedtrapping av glukokortikoider. Dette legemidlet kan brukes alene etter seponering av glukokortikoider. Monoterapi med tocilizumab skal ikke brukes til behandling av akutt tilbakefall (se pkt. 4.4).

Basert på at GCA er en kronisk sykdom, bør behandling utover 52 uker bestemmes med hensyn på sykdomsaktivitet, legens skjønn og pasientens valg.

#### *RA- og GCA-pasienter*

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

- Unormale leverenzymverdier

Laboratieverdi	Tiltak
----------------	--------

> 1 til $3 \times$ øvre normalverdi (ULN)	<p>Juster dosen av samtidig DMARDs (RA) eller immunmodulerende midler (GCA) hvis nødvendig.</p> <p>Ved vedvarende forhøyede verdier innenfor dette området, reduser frekvensen av tocilizumab-behandling til injeksjoner annenhver uke eller avbryt behandling til alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normalisert.</p> <p>Start opp igjen med injisering ukentlig eller annenhver uke dersom klinisk hensiktsmessig.</p>
> 3 til $5 \times$ ULN	<p>Avbryt behandlingen til <math>&lt; 3 \times</math> ULN og følg anbefalinger over for <math>&gt; 1</math> til <math>3 \times</math> ULN.</p> <p>Ved vedvarende forhøyede verdier <math>&gt; 3 \times</math> ULN (bekreftet ved gjentatte prøver, se pkt. 4.4), seponer behandlingen.</p>
> $5 \times$ ULN	Seponer behandlingen.

- Lavt absolutt nøytrofittall (ANC)

For pasienter som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab, er initiering ikke anbefalt for pasienter med en ANC under  $2 \times 10^9$ /liter.

Laboratorieverdi (celler $\times 10^9$ /liter)	Tiltak
ANC $> 1$	Oppretthold doseringen.
ANC 0,5 til 1	<p>Avbryt behandlingen med tocilizumab.</p> <p>Når ANC øker <math>&gt; 1 \times 10^9</math>/liter, gjenoppta behandling med dosering annenhver uke og øk til injisering hver uke, dersom klinisk hensiktsmessig.</p>
ANC $< 0,5$	Seponer behandlingen.

- Lavt platetall

Laboratorieverdi (celler $\times 10^3$ /mikroliter)	Tiltak
50 til 100	<p>Avbryt behandlingen med tocilizumab.</p> <p>Når platetallet <math>&gt; 100 \times 10^3</math>/mikroliter, gjenoppta behandling med dosering annenhver uke og øk til injisering hver uke, dersom klinisk hensiktsmessig.</p>
$< 50$	Seponer behandlingen.

#### *RA og GCA pasienter*

##### Glemt dose

Hvis en pasient glemmer en subkutan, ukentlig injeksjon med tocilizumab innen 7 dager etter planlagt dose, bør han/hun instrueres til å ta den glemte dosen på neste planlagte dato. Hvis en pasient glemmer en subkutan, annenhver uke-injeksjon av tocilizumab innen 7 dager etter planlagt dose, bør han/hun instrueres til å ta den glemte dosen umiddelbart, og den neste dosen på neste planlagte dato.

## Spesielle populasjoner

### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter > 65 år.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Tocilizumab er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye hos disse pasientene.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Tocilizumab er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det kan derfor ikke gis doseringsanbefalinger.

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av tocilizumab subkutan formulering hos barn fra fødsel til under 1 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Endring av dosen skal bare skje på bakgrunn av en vedvarende endring av pasientens kroppsvekt over tid. Tocilizumab kan brukes alene eller i kombinasjon med metotreksat

### *sJIA-pasienter*

Anbefalt dosering for pasienter fra 1 år og oppover er 162 mg subkutan én gang per uke hos pasienter som veier 30 kg eller mer, eller 162 mg subkutan én gang annenhver uke hos pasienter som veier mindre enn 30 kg.

Pasienter må ha en kroppsvekt på minimum 10 kg når de får tocilizumab subkutan.

### *pJIA-pasienter*

Anbefalt dose for pasienter over 2 år er 162 mg subkutan én gang annenhver uke til pasienter som veier 30 kg eller mer, eller 162 mg subkutan én gang hver tredje uke til pasienter som veier mindre enn 30 kg.

### *sJIA- og pJIA-pasienter*

Dosejusteringer på grunn av unormale laboratorieprøver

Dersom det er hensiktsmessig bør dosen av samtidig administrert metotreksat og/eller andre legemidler justeres eller avbrytes, og administreringen av tocilizumab avbrytes, inntil den kliniske situasjonen er vurdert. Da det er mange komorbide tilstander som kan påvirke laboratriverdiene ved sJIA eller pJIA, bør beslutningen om å seponere tocilizumab på grunn av unormale laboratriverdier baseres på en medisinsk vurdering av den aktuelle pasienten.

- Unormale leverenzymverdier

<b>Laboratriverdier</b>	<b>Tiltak</b>
> 1 til 3 × ULN	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig.  Ved vedvarende forhøyede verdier innenfor dette området, avbryt tocilizumab inntil ALAT/ASAT er normalisert.
> 3 × ULN til 5 × ULN	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig.  Avbryt behandlingen med tocilizumab inntil < 3 × ULN, og følg anbefalinger over for > 1 til 3 × ULN.
> 5 × ULN	Seponer tocilizumab.

	Avgjørelsen om å seponere behandlingen ved sJIA eller pJIA på grunn av unormale laboratorieverdier, skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient.
--	---

- Lavt absolutt nøytrofilitall (ANC)

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

- Lavt platetall

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

Reduksjon av frekvens for tocilizumab-dosering på grunn av unormale laboratorieverdier er ikke undersøkt hos sJIA- eller pJIA-pasienter.

Sikkerhet og effekt av tocilizumab subkutan formulering hos barn med andre tilstander enn sJIA eller pJIA er ikke fastslått.

Tilgjengelige data for den intravenøse formuleringen viser at klinisk forbedring observeres innen 12 uker etter oppstart av behandling med tocilizumab. Fortsatt behandling skal revurderes nøye hos pasienter som ikke viser bedring i løpet av denne tidsrammen.

#### Glemt dose

Hvis en sJIA-pasient glemmer en subkutan ukentlig injeksjon med tocilizumab, men husker det innen 7 dager etter planlagt dose, skal han/hun instrueres til å ta den glemte dosen på neste planlagte dag. Hvis en pasient glemmer en subkutan injeksjon av tocilizumab som tas annenhver uke, men husker det innen 7 dager etter planlagt dose, skal han/hun instrueres til å ta den glemte dosen umiddelbart. Neste dose tas på neste planlagte dag.

Hvis en pJIA-pasient glemmer en subkutan injeksjon med tocilizumab, men husker det innen 7 dager etter planlagt dose, bør han/hun ta den glemte dosen så snart den huskes. Neste dose tas til vanlig, planlagt tid. Hvis en pasient glemmer en subkutan injeksjon av tocilizumab i mer enn 7 dager etter planlagt dose eller er usikker på når tocilizumab skal injiseres, skal lege eller apotek kontaktes.

#### Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er til subkutan bruk.

Etter tilstrekkelig opplæring i injeksjonsteknikk, kan pasientene selv injisere dette legemidlet dersom legen mener det er hensiktsmessig. Det totale innholdet (0,9 ml) i den ferdigfylte sprøyten skal administreres som en subkutan injeksjon. Anbefalte injeksjonssteder (mage, lår og overarm) skal roteres og injeksjoner bør aldri gis i føflekker, arr, eller områder hvor huden er øm, har blåmerker, er rød, hard, eller ikke er intakt.

Den ferdigfylte sprøyten skal ikke ristes.

Pakningsvedlegget inneholder omfattende instruksjoner for administrering av Tuyory i ferdigfylt sprøyte, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

Aktive, alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Subkutan formulering av Tuyory skal ikke administreres intravenøst.

Subkutan formulering av Tuyory er ikke tiltenkt brukt hos barn med sJIA som veier mindre enn 10 kg.

#### Sporbarhet

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

#### Alle indikasjoner

##### *Infeksjoner*

Alvorlige og iblant dødelige infeksjoner har blitt rapportert hos pasienter som får immunsuppressive legemidler, inkludert tocilizumab (se pkt. 4.8). Behandling skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner (se pkt. 4.3). Dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon, skal behandling med tocilizumab avbrytes inntil infeksjonen er under kontroll (se pkt. 4.8). Helsepersonell bør utvise forsiktighet ved vurdering av bruk av dette legemidlet hos pasienter med residiverende eller kroniske infeksjoner i anamnesen eller underliggende tilstander (f.eks. divertikulitt, diabetes og interstitiell lungesykdom) som kan predisponere for infeksjoner.

Overvåking for snarlig diagnostisering av alvorlig infeksjon anbefales for pasienter som får immunsuppressiva som tocilizumab, da symptomer og funn på akutt inflammasjon kan reduseres på grunn av suppresjon av akutfasereaktantene. Effekten av tocilizumab på C-reaktivt protein (CRP), nøytrofiler og tegn og symptomer på infeksjon skal vurderes når en pasient evalueres for mulig infeksjon. Pasienter (som også inkluderer yngre barn med sJIA eller pJIA som ikke har evne til å kommunisere sine symptomer) og foreldre/omsorgspersoner 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 alle pasienter screenes for latent tuberkulose (TB)-infeksjon før behandling med tocilizumab startes. Pasienter med latent TB skal behandles med standard antimykobakteriell behandling før behandling initieres. Leger gjøres oppmerksom på risikoen for falske negative resultater på tuberkulintest og interferon-gamma TB blodprøver, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunsupprimerte.

Pasienter og foreldre/omsorgspersoner til sJIA- eller pJIA-pasienter skal rådes til å oppsøke lege dersom tegn og symptomer (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vekttap, lavgradig feber) som kan tyde på en tuberkuloseinfeksjon oppstår under eller etter behandling med dette legemidlet.

### *Viral reaktivering*

Viral reaktivering (f.eks. hepatitt B virus) er blitt rapportert ved biologisk behandling 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 hos pasienter behandlet med tocilizumab hos (se pkt. 4.8). Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med intestinal ulcerasjon eller divertikulitt i anamnesen. Pasienter med symptomer som kan tyde på komplikasjoner til divertikulitt, f.eks. abdominale smerter, blødning og/eller uforklarlig endring i avføringsmønster med feber, skal utredes raskt for tidlig påvisning av divertikulitt som kan være forbundet med gastrointestinal perforasjon.

### *Overfølsomhetsreaksjoner*

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, har blitt rapportert i forbindelse med tocilizumab (se pkt. 4.8). Slike reaksjoner kan være mer alvorlig og potensielt dødelige for pasienter som har opplevd overfølsomhetsreaksjoner under tidligere behandling med tocilizumab, selv om de har fått premedisinering med kortikosteroider og antihistaminer. Hvis en anafylaktisk reaksjon eller annen alvorlig overfølsomhetsreaksjon inntreffer, skal administrering av tocilizumab stoppes umiddelbart, egnet behandling initieres og behandling med tocilizumab seponeres permanent.

### *Aktiv leversykdom og nedsatt leverfunksjon*

Behandling med tocilizumab, spesielt ved samtidig bruk med metotreksat, kan være forbundet med økte levertransaminaser. 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 behandling med tocilizumab har det ofte blitt rapportert forbigående eller intermitterende mild og moderat økning av levertransaminaser (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 behandling. Tilfeller av leversvikt som resulterte i levertransplantasjon er rapportert. Pasientene skal rådes til å umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp ved tegn og symptomer på leverskade.

Det bør utvises forsiktighet ved initiering av behandling hos pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT  $> 1,5 \times$  øvre normalverdi (ULN). Hos pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT  $> 5 \times$  øvre normalverdi (ULN) anbefales ikke behandling.

Hos RA-, GCA-, 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  $> 3 - 5 \times$  øvre normalverdi (ULN), bør behandling avbrytes.

### *Hematologiske forandringer*

Redusert antall nøytrofiler og blodplater 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.

Hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab, anbefales ikke oppstart av behandling hos pasienter med ANC under  $2 \times 10^9$ /liter. Det bør utvises forsiktighet ved vurdering av initiering av behandling med Tuyory hos pasienter med lave blodplattetall (dvs. blodplattetall  $< 100 \times 10^3$ /mikroliter). Hos pasienter som utvikler ANC  $< 0,5 \times 10^9$ /liter eller blodplattetall  $< 50 \times 10^3$ /mikroliter, anbefales ikke fortsatt behandling.

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

Hos RA- og GCA-pasienter bør nøytrofiler og blodplater overvåkes 4 til 8 uker etter behandlingsstart og deretter i henhold til standard klinisk praksis. Anbefalinger om dosejustering basert på ANC og blodplattetall er gitt i pkt. 4.2.

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

### *Lipidparametere*

Økning i lipidverdier inkludert totalkolesterol, 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 alle pasienter bør måling av lipidverdier gjøres 4 til 8 uker etter at behandling er startet. Pasienter bør behandles for hyperlipidemi i henhold til lokale kliniske retningslinjer.

### *Nevrologiske sykdommer*

Behandelende lege bør være oppmerksom på symptomer på mulig nyoppstått demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet. Risiko for demyeliniserende sykdom ved bruk av tocilizumab er ikke kjent på det nåværende tidspunkt.

### *Malignitet*

Pasienter med RA har økt risiko for malignitet. Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for malignitet. De kliniske dataene er utilstrekkelige til å vurdere potensiell forekomst av malignitet etter eksponering for tocilizumab. Langtids sikkerhetsevalueringer pågår.

### *Vaksinasjon*

Levende og svekkede levende vaksiner skal ikke gis samtidig med dette legemidlet, 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, pediatrike eller eldre pasienter, er ajour med hensyn til all immunisering i samsvar med gjeldende retningslinjer for immunisering, før oppstart av behandling. Intervallet mellom levende vaksiner og oppstart av behandling 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) skal 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-pasienter. Det anbefales ikke å bruke dette legemidlet sammen med andre biologiske legemidler.

### GCA pasienter

Monoterapi med tocilizumab bør ikke brukes til behandling av akutt tilbakefall siden effekten av dette ikke er fastslått. Glukokortikoider bør gis i henhold til medisinsk vurdering og retningslinjer.

### sJIA pasienter

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

### *Polysorbater*

Dette legemidlet inneholder 0,27 mg polysorbat 80 i hver 162 mg/0,9 ml ferdigfylte sprøyte. Dette tilsvarer 0,3 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Dette skal tas i betraktning hos pasienter med kjente allergier.

## **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 eksponeringen for metotreksat.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser med samtidig bruk av metotreksat, NSAIDs eller kortikosteroider, viste ingen påvirkning på clearance for tocilizumab hos RA-pasienter. Hos GCA-pasienter ble det ikke observert effekt av kumulativ kortikosteroiddose på eksponering for tocilizumab.

Ekspresjon av hepatiske CYP450-enzymmer hemmes av cytokiner, slik som IL-6, som stimulerer kronisk inflammasjon. Ekspresjon av CYP450 kan derfor reverseres ved introduksjon av potent cytokinhemmende behandling, slik som tocilizumab.

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

I en studie med RA-pasienter ble nivåene for simvastatin (CYP3A4) redusert med 57 % én uke etter en enkeltdose tocilizumab til nivået tilsvarende, eller litt høyere enn det som var observert hos friske personer.

Ved oppstart eller seponering av behandling med tocilizumab, skal pasienter som bruker 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, fenpropion, fenytoin, ciklosporin eller benzodiazepiner) overvåkes, da doseøkning kan bli nødvendig for å opprettholde 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 i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandlingen.

## Graviditet

Det foreligger 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.

Tuyory bør 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 Tuyory 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**

Tuyory har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, f.eks. svimmelhet (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen kommer fra 4510 pasienter eksponert for tocilizumab i kliniske studier. Flestparten av disse pasientene deltok i RA-studier hos voksne (n = 4 009), mens de resterende erfaringene kommer fra GCA-studier (n = 149), pJIA-studier (n = 240) og sJIA-studier (n = 112)-studier. Sikkerhetsprofilen til tocilizumab på tvers av disse indikasjonene forblir tilsvarende og udifferensiert.

De hyppigst rapporterte bivirkningene var øvre luftveisinfeksjoner, nasofaryngitt, hodepine, hypertensjon og økt ALAT.

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

#### Bivirkningstabell

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 i henhold til MedDRA organklasser. Tilhørende frekvenskategori er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og frekvens ikke kjent (kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

*Tabell 1. Liste over bivirkninger som oppstod hos pasienter behandlet med tocilizumab.*

MedDRA organklassesystem	Frekvenskategori med foretrukne termer				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjoner	Cellulitt, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulitt		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni, Nøytropeni, Hypofibrinogenemi			
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaksi (dødelig) <sup>1, 2, 3</sup>	
Endokrine sykdommer			Hypotyreoidisme		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperkolesterolemi*		Hypertriglyseridemi		
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				Legemiddelindusert leverskade, Hepatitt, Gulsott	Leversvikt
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, Pruritus, Urtikaria		Stevens-Johnson syndrom <sup>3</sup>	
Sykdommer i nyre og urinveier			Nefrolitt		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet	Perifert ødem, Overfølsomhetsreaksjon			
Undersøkelser		Økte levertransaminaser, Vektøkning, Forhøyet			

MedDRA organklassesyst em	Frekvenskategori med foretrukne termer				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
		totalbilirubin *			

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

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

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

<sup>3</sup> Denne bivirkningen ble identifisert gjennom overvåking 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.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger (subkutan bruk)

#### RA-pasienter

Sikkerheten av subkutan tocilizumab ved RA inkluderer en dobbelt-blind, kontrollert multisenterstudie, SC-I. SC-I var en non-inferioritets-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av tocilizumab 162 mg administrert hver uke versus 8 mg/kg intravenøst, hos 1262 pasienter med RA. Alle pasientene fikk bakgrunnsbehandling med ikke-biologiske DMARDs. Sikkerhet og immunogenisitet observert for tocilizumab administrert subkutan var i overensstemmelse med kjent sikkerhetsprofil for intravenøs tocilizumab, og ingen nye eller uventede bivirkninger ble observert (se tabell 1). En høyere frekvens av reaksjoner på injeksjonsstedet ble observert i de subkutane armene sammenlignet med subkutane injeksjoner av placebo i de intravenøse armene.

#### Reaksjoner på administrasjonsstedet

I løpet av den 6-måneders kontrollperioden i SC-I, var frekvensen av reaksjoner på injeksjonsstedet på henholdsvis 10,1 % (64/631) og 2,4 % (15/631) for ukentlige injeksjoner av subkutan tocilizumab og subkutan placebo (intravenøs gruppe). Disse reaksjonene på injeksjonsstedet (inkludert erytem, pruritus, smerter og hematom) var av mild til moderat alvorlighetsgrad. De fleste ble bedre uten behandling, og seponering av behandlingen var ikke nødvendig.

#### Nøytrofiler

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 6-måneders, kontrollerte, kliniske tocilizumab-studien SC-I, oppstod det reduksjon i antall nøytrofile til under  $1 \times 10^9$ /liter hos 2,9 % av pasientene ved subkutan ukentlig dose.

Det var ingen klar sammenheng mellom reduksjon i nøytrofiler til under  $1 \times 10^9$ /liter og forekomsten av alvorlige infeksjoner.

#### Blodplater

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 6-måneders kliniske tocilizumab-studien SC-I, hadde ingen av pasientene på subkutan ukentlig dose en reduksjon i blodplater til  $\leq 50 \times 10^3$ /mikroliter.

#### Økning av levertransaminaser

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 6-måneders kontrollerte kliniske tocilizumab-studien SC-I, forekom økning av ALAT og ASAT  $\geq 3 \times$  ULN hos henholdsvis 6,5 % og 1,4 % av pasientene på subkutan ukentlig dose.

#### Lipidparametere

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 6-måneders kontrollerte kliniske tocilizumab-studien SC-I, opplevde 19 % av pasientene en vedvarende økning i totalkolesterol

> 6,2 mmol/l (240 mg/dl), med 9 % som opplevde en vedvarende økning i LDL til  $\geq 4,1$  mmol/l (160 mg/dl) på subkutan ukentlig dose.

#### sJIA-pasienter

Sikkerhetsprofilen til subkutan tocilizumab ble evaluert hos 51 pediatriske pasienter (i alderen 1 til 17 år) med sJIA. Generelt var bivirkningene hos pasienter med sJIA av lignende type som det som er sett hos RA-pasienter (se pkt. 4.8).

#### Infeksjoner

Forekomsten av infeksjoner hos sJIA-pasienter behandlet med subkutan tocilizumab var sammenlignbar med den som er sett hos sJIA-pasienter behandlet med intravenøs tocilizumab.

#### Reaksjoner på injeksjonsstedet

I studien med subkutan administrering (WA28118), opplevde totalt 41,2 % (21 av 51) av sJIA-pasientene reaksjoner på injeksjonsstedet med subkutan tocilizumab. De vanligste reaksjonene på injeksjonsstedet var erytem, pruritus, smerte og hevelse. Flesteparten av de rapporterte reaksjonene på injeksjonsstedet var grad 1-hendelser. Alle de rapporterte reaksjonene var ikke- alvorlige. Ingen av reaksjonene krevde seponering eller avbrudd i behandlingen.

#### Unormale laboratorieprøver

I den 52 uker lange åpne studien med subkutan administrering (WA28118), forekom reduksjon i nøytrofilitall til under  $1 \times 10^9$ /liter hos 23,5 % av pasientene behandlet med subkutan tocilizumab. Reduksjoner i platetall til under  $100 \times 10^3$ /mikroliter forekom hos 2 % av pasientene behandlet med subkutan tocilizumab. En økning av ALAT eller ASAT til  $\geq 3 \times$  ULN forekom hos henholdsvis 9,8 % og 4,0 % av pasientene behandlet med subkutan tocilizumab.

#### Lipidparametere

I løpet av den 52 uker lange åpne studien med subkutan administrering (WA28118), opplevde henholdsvis 23,4 % og 35,4 % av pasientene en økning fra baseline av LDL-kolesterol til  $\geq 130$  mg/dl og totalkolesterol til  $\geq 200$  mg/dl når som helst under behandlingen.

#### pJIA-pasienter

Sikkerhetsprofilen til subkutan tocilizumab ble også evaluert hos 52 pediatriske pasienter med pJIA. Den totale pasienteksposeringen for tocilizumab i pJIA-populasjonen med alle som ble eksponert var 184,4 pasientår for intravenøs og 50,4 pasientår for subkutan tocilizumab. Generelt var den observerte sikkerhetsprofilen hos pasienter med pJIA tilsvarende den kjente sikkerhetsprofilen for tocilizumab, med unntak av reaksjoner på injeksjonsstedet (se tabell 1). Reaksjoner på injeksjonsstedet etter subkutane injeksjoner forekom hyppigere blant pJIA-pasientene sammenlignet med voksne RA-pasienter.

#### Infeksjoner

I studien med subkutan tocilizumab, var forekomsten av infeksjoner hos pJIA-pasienter som fikk tocilizumab subkutant sammenlignbar med den som er sett hos pJIA-pasienter som fikk tocilizumab intravenøst.

#### Reaksjoner på injeksjonsstedet

Totalt 28,8 % (15 av 52) av pJIA-pasientene opplevde reaksjoner på injeksjonsstedet etter subkutan tocilizumab. Disse reaksjonene oppsto hos 44 % av pasientene  $\geq 30$  kg sammenlignet med 14,8 % av pasientene under 30 kg. De vanligste reaksjonene på injeksjonsstedet var erytem, hevelse, hematom, smerte og pruritus. Alle rapporterte reaksjoner på injeksjonsstedet var ikke- alvorlige hendelser av grad 1. Ingen av reaksjonene krevde seponering eller avbrudd i behandlingen.

#### Unormale laboratorieprøver

Under rutinemessig laboratorieovervåking av populasjonen med alle som ble eksponert for tocilizumab, forekom en reduksjon i antall nøytrofile til under  $1 \times 10^9$ /liter hos 15,4 % av pasientene behandlet med subkutan tocilizumab. Økning av ALAT eller ASAT  $\geq 3 \times$  ULN forekom hos

henholdsvis 9,6 % og 3,8 % av pasientene behandlet med subkutan tocilizumab. Ingen pasienter behandlet med subkutan tocilizumab opplevde reduksjon av platetallet til  $\leq 50 \times 10^3$ /mikroliter.

#### Lipidparametere

Når som helst i løpet av studien med subkutan administrering, opplevde henholdsvis 14,3 % og 12,8 % av pasientene en økning fra baseline i LDL-kolesterol til  $\geq 130$  mg/dl og totalkolesterol til  $\geq 200$  mg/dl.

#### GCA-pasienter

Sikkerheten av subkutan tocilizumab har blitt undersøkt i en fase III-studie (WA28119) med 251 GCA-pasienter. Den totale varigheten i pasientår hos populasjonen som ble eksponert for tocilizumab var 138,5 pasientår i løpet av den 12-måneders lange dobbeltblinde, placebokontrollerte fasen av studien. Den samlede sikkerhetsprofilen som ble observert for tocilizumab-gruppene var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til tocilizumab (se tabell 1).

#### Infeksjoner

Hyppigheten av infeksjon/ alvorlig infeksjon var balansert mellom gruppen som fikk tocilizumab ukentlig (200,2/9,7 hendelser per 100 pasientår) versus gruppen som fikk placebo pluss 26 ukers nedtrapping av prednison (156,0/4,2 hendelser per 100 pasientår) og gruppen som fikk placebo pluss 52 ukers nedtrapping (210,2/12,5 hendelser per 100 pasientår).

#### Reaksjoner på administrasjonsstedet

I gruppen som fikk tocilizumab subkuttant ukentlig, var det totalt 6 % (6/100) av pasientene som rapporterte om reaksjoner på administrasjonsstedet. Ingen av reaksjonene på administrasjonsstedet ble rapportert som alvorlig bivirkning eller krevde seponering av behandlingen.

#### Nøytrofiler

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders kontrollerte kliniske tocilizumab-studien, oppstod det reduksjon i antall nøytrofile til under  $1 \times 10^9$ /liter hos 4 % av pasientene som fikk tocilizumab subkuttant ukentlig. Dette ble ikke observert i de to placebogruppene med nedtrapping av prednison.

#### Blodplater

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders kontrollerte kliniske tocilizumab-studien, var det én pasient (1 %, 1/100) i gruppen som fikk tocilizumab subkuttant ukentlig som hadde en enkelt forbigående hendelse med reduksjon i blodplater til  $< 100 \times 10^3$ /mikroliter uten at det var tilknyttet en blødningshendelse. Det ble ikke observert reduksjon i blodplater under  $100 \times 10^3$ /mikroliter i de to placebogruppene med nedtrapping av prednison.

#### Økning av levertransaminaser

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders kontrollerte kliniske tocilizumab-studien, forekom økning av ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 3 % av pasientene i gruppen som fikk tocilizumab subkuttant ukentlig, sammenlignet med 2 % i gruppen som fikk placebo pluss 52 ukers nedtrapping av prednison og ingen i gruppen som fikk placebo pluss 26 ukers nedtrapping av prednison. Det forekom en økning av ASAT  $> 3$  ULN hos 1 % av pasientene i gruppen som fikk tocilizumab subkuttant ukentlig, sammenlignet med ingen pasienter i de to placebogruppene med nedtrapping av prednison.

#### Lipidparametere

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders kontrollerte kliniske tocilizumab-studien, opplevde 34 % av pasientene en vedvarende økning i totalkolesterol  $> 6,2$  mmol/l (240 mg/dl), med 15 % som opplevde en vedvarende økning i LDL til  $\geq 4,1$  mmol/l (160 mg/dl) i gruppen som fikk tocilizumab subkuttant ukentlig.

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger (intravenøs bruk)

### *RA-pasienter*

Sikkerheten for tocilizumab har blitt undersøkt i 5 dobbeltblinde, kontrollerte fase III-studier og i studienes forlengelsesfase (se pkt. 5.1).

*Kontrollpopulasjonen* inkluderer alle pasienter fra de dobbeltblindede fasene av hver hovedstudie fra randomisering og til enten første endring av behandlingsregime eller til det har gått to år.

Kontrollperioden i 4 av studiene var 6 måneder og i 1 studie opp til 2 år. Kontrollperioden var 6 måneder i fire studier (studie I, III, IV og V) og var opp til 2 år i en studie (studie II). I de dobbeltblinde studiene fikk 774 pasienter tocilizumab 4 mg/kg i kombinasjon med metotreksat, 1870 pasienter fikk tocilizumab 8 mg/kg i kombinasjon med metotreksat eller andre DMARDs og 288 pasienter fikk tocilizumab 8 mg/kg som monoterapi.

*Eksponeeringspopulasjonen* inkluderer alle pasienter som fikk minst én dose tocilizumab enten i den dobbeltblinde kontrollperioden eller i den åpne forlengelsesfasen av studiene. Av de 4 009 pasientene i denne populasjonen, fikk 3577 pasienter behandling i minst 6 måneder, 3296 i minst 1 år, 2806 fikk behandling i minst 2 år og 1222 i 3 år.

### *Infeksjoner*

I de 6-måneders kontrollerte studiene var hyppigheten av alle 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 monoterapistudien, 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 kan utarte seg som intrapulmonal eller ekstrapulmonal sykdom, invasive pulmonale infeksjoner, inkludert candidiasis, aspergillose, koksidioidomykose og pneumosystinfeksjon (*pneumocystis jirovecii*), pneumoni, cellulitt, herpes zoster, gastroenteritt, divertikulitt, sepsis og bakteriell artritt. Tilfeller av opportunistiske infeksjoner er også 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.

### *Gastrointestinal perforasjon*

I løpet av de kontrollerte 6-måneders kliniske studiene, var den totale raten av gastrointestinale perforasjoner 0,26 tilfeller per 100 pasientår med tocilizumab-behandling. I populasjonen for langtidseksponering var den totale raten av gastrointestinale perforasjoner 0,28 tilfeller per 100 pasientår. Rapporter om gastrointestinale perforasjoner fra behandling 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 4 009 pasienter, 0,2 %) var flere ganger høyere med dosering 4 mg/kg sammenlignet med dosering 8 mg/kg. Klinisk signifikante overfølsomhetsreaksjoner som var forbundet med tocilizumab, og som nødvendiggjorde behandlingsstans, ble rapportert hos totalt 56 av 4 009 pasienter (1,4 %) behandlet 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 intravenøs behandling med tocilizumab (se pkt. 4.4).

#### Nøytrofiler

I de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod reduksjon i antall nøytrofile  $< 1 \times 10^9$ /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  $< 1 \times 10^9$ /liter gjorde det innen 8 uker etter behandlingsstart. Reduksjon til  $< 0,5 \times 10^9$ /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 konsekvent med det som var sett i den 6-måneders kontrollerte kliniske studien.

#### Blodplater

I de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod det reduksjon i platetall til  $< 100 \times 10^3$ /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 den 6-måneders klinisk kontrollerte studien.

Svært sjeldne tilfeller av pancytopeni er rapportert etter markedsføring.

#### Økning av levertransaminaser

I løpet av de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod det forbigående forhøyelser av ALAT/ASAT  $> 3 \times$  øvre normalverdi (ULN) 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 (ULN) 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. Totalt 5,8 % av pasientene fikk forhøyede verdier av 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 den 6-måneders klinisk kontrollerte studien.

#### Lipidparametere

I de kontrollerte 6-måneders studiene, ble økning av lipidparametere som total kolesterol, triglyserider, LDL-kolesterol og/eller HDL-kolesterol ofte observert. Ved rutineovervåking fikk ca. 24 % av pasientene som fikk tocilizumab i kliniske studier påvist vedvarende økning i total kolesterol

≥ 6,2 mmol/l, mens 15 % opplevde en vedvarende økning i LDL til ≥ 4,1 mmol/l. Forhøyede lipidparametere 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.

#### Hudreaksjoner

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

#### Immunogenisitet

Anti-tocilizumab-antistoffer kan utvikles under behandling med tocilizumab. Korrelasjon mellom antistoffutvikling og klinisk respons eller bivirkninger kan forekomme.

#### 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 administrert intravenøst. Ingen bivirkninger ble observert.

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, interleukinhemmere, ATC-kode: L04A C07

Tuyory 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 binder spesifikt til både løselige og membranbundne IL-6-reseptorer (sIL-6R og mIL-6R). Det er vist at tocilizumab hemmer sIL-6R- og mIL-6R-mediert signalisering. IL-6 er et pleiotropisk proinflammatorisk cytokin som produseres av en rekke cellyper, 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 neoplasi.

#### Farmakodynamiske effekter

I RA kliniske studier 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 i overensstemmelse med effekten på akutfase-reaktanter. Økning i hemoglobinnivå er sett. Dette skyldes at tocilizumab reduserer IL-6-drevne effekter på hepcidinproduksjon som øker tilgjengeligheten av jern. Hos behandlede pasienter ble det sett

reduksjon i CRP-nivå til normalverdier så tidlig som i uke 2. Reduksjonen ble opprettholdt mens behandlingen pågikk.

I den kliniske GCA-studien WA28119 ble det observert tilsvarende rask reduksjon av CRP og SR, samtidig med en liten økning i gjennomsnittlig konsentrasjon av korpuskulært hemoglobin. Hos friske frivillige som ble gitt tocilizumab i doser fra 2 til 28 mg/kg intravenøst og 81 til 162 mg subkutant, avtok absolutt nøytrofilitall til sitt laveste nivå 2 til 5 dager etter administrering. Deretter økte antall nøytrofile i et doseavhengig forhold tilbake til baseline.

RA og GCA pasienter viste en tilsvarende (sammenlignet med friske frivillige) reduksjon av absolutt nøytrofilitall etter administrering av tocilizumab (se pkt. 4.8).

#### Subkutan bruk

#### RA pasienter

#### Klinisk effekt

Effekten av tocilizumab administrert subkutant ved lindring av tegn og symptomer på RA og radiografisk respons, ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte multisenterstudier. For studie I (SC-I) var pasientene nødt til å være > 18 år med moderat til alvorlig aktiv RA diagnostisert i henhold til ACR-kriterier, og som hadde minst 4 ømme og 4 hovne ledd ved baseline. Alle pasientene fikk bakgrunnsbehandling med ikke-biologiske DMARD(s). For studie II (SC-II), var pasientene nødt til å være > 18 år med moderat til alvorlig aktiv RA diagnostisert i henhold til ACR-kriterier, og som hadde minst 8 ømme og 6 hovne ledd ved baseline.

Å bytte fra 8 mg/kg intravenøst én gang hver 4. uke til 162 mg subkutant hver uke vil endre eksponeringen hos pasienten. Utstrekningen varierer med pasientens kroppsvekt (økning hos pasienter med lett kroppsvekt og reduksjon hos pasienter med tung kroppsvekt), men klinisk utfall er sammenlignbart med det som er observert hos pasienter behandlet intravenøst.

#### Klinisk respons

Studie SC-I evaluerte pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA som hadde en utilstrekkelig klinisk respons på eksisterende revmatologisk behandling, inkludert en eller flere DMARDs, der ca. 20 % hadde en historie med utilstrekkelig respons på minst én TNF-hemmer. I SC-I ble 1 262 pasienter randomisert 1:1 til å få tocilizumab 162 mg subkutant hver uke eller tocilizumab 8 mg/kg intravenøst hver fjerde uke i kombinasjon med ikke-biologiske DMARD(s). Det primære endepunktet i studien var forskjellen i andel pasienter som oppnådde en ACR 20-respons ved uke 24. Resultatene fra studie SC-I er vist i tabell 2.

Tabell 2. ACR-respons i studie SC-I (% av pasientene) ved uke 24

	SC-I <sup>a</sup>	
	TCZ subkutant 162 mg hver uke + DMARD n = 558	TCZ intravenøst 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR 20 uke 24	69,4 %	73,4 %
Vektet forskjell (95 % KI)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR 50 uke 24	47,0 %	48,6 %
Vektet forskjell (95 % KI)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR 70 uke 24	24,0 %	27,9 %
Vektet forskjell (95 % KI)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

DMARD = sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler

TCZ = tocilizumab

<sup>a</sup> = Per protokollpopulasjon

Pasientene i studie SC-I hadde en gjennomsnittlig DAS28 (Disease Activity Score) ved baseline på 6,6 og 6,7 i henholdsvis subkutane og intravenøse armer. Ved uke 24 ble en signifikant reduksjon i DAS28 fra baseline (gjennomsnittlig forbedring) på 3,5 observert for begge behandlingsgruppene, og en tilsvarende andel av pasientene hadde oppnådd DAS28 klinisk remisjon (DAS28 < 2,6) i subkutane (38,4 %) og intravenøse (36,9 %) armer.

#### Radiografisk respons

Radiografisk respons på subkutan administrert tocilizumab ble undersøkt i en dobbeltblind, kontrollert multisenterstudie hos pasienter med aktiv RA (SC-II). Studie SC-II evaluerte pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA som hadde utilstrekkelig klinisk respons på eksisterende revmatologisk behandling, inkludert en eller flere DMARDs hvor ca. 20 % hadde en historie med utilstrekkelig respons på minst én TNF-hemmer. Pasientene måtte være > 18 år med aktiv RA diagnostisert i henhold til ACR-kriterier som hadde minst 8 ømme og 6 hovne ledd ved baseline. I SC-II ble 656 pasienter randomisert 2:1 til tocilizumab 162 mg subkutan annenhver uke eller placebo i kombinasjon med ikke-biologiske DMARDs.

I studie SC-II ble hemming av strukturelle leddskader vurdert radiografisk og uttrykt som endring fra baseline etter mTSS (van der Heijde modifisert gjennomsnittlig total Sharp score). Ved uke 24 ble hemming av strukturell skade vist med signifikant mindre radiografisk progresjon hos pasienter som fikk tocilizumab subkutan sammenlignet med placebo (gjennomsnittlig mTSS på 0,62 vs. 1,23,  $p = 0,0149$  (van Elteren)). Disse resultatene er i samsvar med det som ble observert hos pasienter behandlet med intravenøs tocilizumab.

Ved uke 24 i studie SC-II, var ACR 20 på 60,9 %, ACR 50 på 39,8 % og ACR 70 på 19,7 % for pasienter behandlet med tocilizumab subkutan annenhver uke versus placebo hvor ACR 20 var på 31,5 %, ACR 50 på 12,3 % og ACR 70 på 5,0 %. Pasientene hadde gjennomsnittlig DAS28 ved baseline på 6,7 i subkutan- og 6,6 i placebo-armene. I uke 24 ble en betydelig reduksjon i DAS28 fra baseline observert, 3,1 i subkutan- og 1,7 i placebo-armen, og for DAS28 < 2,6, ble 32,0 % observert i subkutan- og 4,0 % i placebo-armen.

#### Helserelaterte effekter og livskvalitet

I studie SC-I var gjennomsnittlig reduksjon i HAQ-DI fra baseline til uke 24 på 0,6 i både subkutane og intravenøse armer. Andelen pasienter som oppnådde en klinisk relevant bedring i HAQ-DI ved uke 24 (endring fra baseline på  $\geq 0,3$  enheter) var også sammenlignbar for subkutane (65,2 %) versus intravenøse (67,4 %) armer, med en vektet forskjell i andelen på -2,3 % (95 % KI -8,1, 3,4). Gjennomsnittlig endring av SF-36 fra baseline ved uke 24 var score for den mentale komponenten 6,22 for den subkutane armen og 6,54 for den intravenøse armen. For den fysiske komponenten var også score lik med 9,49 for den subkutane armen og 9,65 for den intravenøse armen.

I studie SC-II var gjennomsnittlig reduksjon i HAQ-DI fra baseline til uke 24 signifikant større for pasienter behandlet med tocilizumab subkutan annenhver uke (0,4) versus placebo (0,3). Andelen pasienter som oppnådde en klinisk relevant bedring i HAQ-DI ved uke 24 (endring fra baseline på  $\geq 0,3$  enheter) var høyere for subkutan behandling annenhver uke (58 %) versus placebo (46,8 %). SF-36 (gjennomsnittlig endring i psykiske og fysiske komponentskår) var signifikant større for gruppen med tocilizumab subkutan (6,5 og 5,3) versus placebo (3,8 og 2,9).

#### Subkutan bruk sJIA pasienter

#### Klinisk effekt

Det ble utført en 52 ukers åpen multisenterstudie på farmakokinetikk/farmakodynamikk og sikkerhet (WA28118) hos pediatrike pasienter med sJIA i alderen 1 til 17 år, for å bestemme en subkutan dose med tocilizumab som oppnådde sammenlignbar farmakokinetikk/farmakodynamikk og sikkerhetsprofil som det intravenøse behandlingsregimet.

Kvalifiserte pasienter fikk tocilizumab dosert i henhold til kroppsvekt, der pasienter som veide  $\geq 30$  kg (n = 26) fikk 162 mg tocilizumab hver uke, og pasienter som veide under 30 kg (n = 25) fikk 162 mg tocilizumab hver 10. dag (n = 8) eller hver 2. uke (n = 17) i 52 uker. Av disse 51 pasientene var 26 (51 %) naive for behandling, og 25 (49 %) hadde fått tocilizumab intravenøst og byttet til tocilizumab subkutan ved baseline.

Eksplorative effektresultater viste at tocilizumab subkutan forbedret alle undersøkte effektparametre, inkludert juvenil artritt sykdomsaktivitet-skår (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS)-71 for tocilizumabnaive pasienter som byttet fra intravenøs til subkutan behandling i løpet av hele studien for pasienter i begge kroppsvektgruppene (under 30 kg og  $\geq 30$  kg).

#### Subkutan bruk pJIA pasienter

#### Klinisk effekt

Det ble utført en 52 ukers åpen multisenterstudie på farmakokinetikk/farmakodynamikk og sikkerhet hos pediatrike pasienter med pJIA i alderen 1 til 17 år, for å bestemme en subkutan dose med tocilizumab som oppnådde sammenlignbar farmakokinetikk/farmakodynamikk og sikkerhetsprofil som det intravenøse behandlingsregimet.

Kvalifiserte pasientene fikk tocilizumab dosert i henhold til kroppsvekt, der pasienter som veide  $\geq 30$  kg (n = 25) fikk 162 mg tocilizumab annenhver uke, og pasienter som veide under 30 kg (n = 27) fikk 162 mg tocilizumab hver tredje uke, i 52 uker. Av disse 52 pasientene var 37 (71 %) behandlingsnaive, og 15 pasienter (29 %) hadde fått intravenøs behandling og byttet til subkutan behandling ved baseline.

Subkutan dosering av tocilizumab med henholdsvis 162 mg hver tredje uke for pasienter som veier under 30 kg og 162 mg annenhver uke for pasienter som veier  $\geq 30$  kg, viser en farmakokinetisk eksponering og farmakodynamisk respons som støtter effekt- og sikkerhetsresultater tilsvarende det som er vist med de godkjente doseringene med intravenøs tocilizumab ved pJIA.

Eksplorative effektresultater viste at tocilizumab subkutan forbedret median juvenil artritt sykdomsaktivitet-skår (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS)-71 for behandlingsnaive pasienter og opprettholdt median JADAS-71 gjennom hele studien for pasienter som byttet fra intravenøs til subkutan behandling, for pasienter i begge kroppsvektgrupper (under 30 kg og  $\geq 30$  kg).

#### Subkutan bruk GCA pasienter

#### Klinisk effekt

Studie WA28119 var en randomisert, multisenter, dobbeltblind, placebokontrollert fase III overlegenhetsstudie, utført for å vurdere effekt og sikkerhet av tocilizumab hos pasienter med GCA.

To hundre og femti-én (251) pasienter med nyoppstått eller tilbakevendende GCA ble inkludert og tildelt én av fire behandlingsarmer. Studien bestod av en 52-ukers blindet periode (del 1), etterfulgt av en 104-ukers åpen forlengelse (del 2). Hensikten med del 2 var å beskrive langtidssikkerheten og vedvarende effekt etter 52 ukers behandling med tocilizumab, undersøke tilbakefallsfrekvens og behovet for behandling utover 52 uker, samt å få innsikt i den potensielle langsiktige steroidsparende effekten av legemidlet.

To subkutane doser med tocilizumab (162 mg ukentlig og 162 mg annenhver uke) ble sammenlignet med to ulike placebo-kontrollgrupper randomisert 2:1:1:1.

Alle pasientene fikk bakgrunnsbehandling med glukokortikoider (prednison). Begge gruppene som ble behandlet med tocilizumab og én av placebogruppene fulgte en forhåndsbestemt nedtrappingsplan for prednison som gikk over 26 uker. Den andre placebogruppen fulgte en forhåndsbestemt nedtrappingsplan for prednison som gikk over 52 uker, satt opp for å passe med standard praksis.

Varigheten av behandling med glukokortikoider under screening og før tocilizumab (eller placebo) ble initiert, var tilsvarende i alle 4 behandlingsgruppene (se tabell 3).

Tabell 3. Varighet av behandling med kortikosteroid under screening i studie WA28119

	<b>Placebo + 26 uker nedtrapping av prednison n = 50</b>	<b>Placebo + 52 uker nedtrapping av prednison n = 51</b>	<b>Tocilizumab 162 mg s.c. ukentlig + 26 uker nedtrapping av prednison n = 100</b>	<b>Tocilizumab 162 mg s.c. annenhver uke + 26 uker nedtrapping av prednison n = 49</b>
<b>Varighet (dager)</b>				
Gjennomsnitt (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Median	42,0	41,0	41,0	42,0
Min-Maks	6-63	12-82	1-87	9-87

s.c. = subkutant

Det primære effektmålet, som ble vurdert ut fra andel pasienter som oppnådde steroidfri, vedvarende remisjon ved uke 52 på tocilizumab pluss 26 ukers nedtrapping av prednison, sammenlignet med placebo pluss 26 ukers nedtrapping av prednison, ble oppfylt (tabell 4).

Det viktigste sekundære effektmålet, som også var basert på andel pasienter som oppnådde vedvarende remisjon ved uke 52, sammenlignet tocilizumab pluss 26 ukers nedtrapping av prednison med placebo pluss 52 ukers nedtrapping av prednison, ble også oppfylt (tabell 4).

Statistisk signifikant forbedring av behandlingseffekt i form av vedvarende remisjon uten steroider ved uke 52, ble vist ved behandling med tocilizumab pluss 26 ukers nedtrapping av prednison, sammenlignet med placebo pluss 26 ukers nedtrapping av prednison og placebo pluss 52 ukers nedtrapping av prednison.

Prosentandelen pasienter som oppnådde vedvarende remisjon ved uke 52 er vist i tabell 4.

#### Sekundære endepunkter

Evaluerer av tid til første oppbluss av GCA viste en signifikant lavere risiko for oppbluss hos gruppen som fikk tocilizumab subkutant ukentlig sammenlignet med gruppen som fikk placebo pluss 26 ukers nedtrapping av prednison og gruppen som fikk placebo pluss 52 ukers nedtrapping av prednison og for gruppen som fikk tocilizumab subkutant annenhver uke, sammenlignet med gruppen som fikk placebo pluss 26 uker med prednison (sammenlignet på signifikansnivå 0,01). Gruppen som fikk tocilizumab subkutant ukentlig viste en klinisk betydningsfull reduksjon i risiko for oppbluss sammenlignet med gruppen som fikk placebo pluss 26 uker med prednison hos pasienter som gikk inn i studien med tilbakevendende GCA, samt de med nyoppstartet sykdom (tabell 4).

#### Akkumulerte doser av glukokortikoider

Den kumulative dosen prednison ved uke 52 var signifikant lavere i de to gruppene som fikk tocilizumab sammenlignet med de to placebogruppene (tabell 4). I en separat analyse av pasientene som fikk prednison i tillegg for å behandle oppbluss av GCA i løpet av de første 52 ukene, var det stor variasjon i mengde kumulativ prednison. Mediandosen hos pasienter som fikk tillegg av prednison i gruppen som fikk tocilizumab ukentlig og annenhver uke var henholdsvis 3129,75 mg og 3847 mg.

Begge var betydelig lavere enn i gruppene som fikk placebo pluss 26 uker og placebo pluss 52 uker nedtrapping av prednison, henholdsvis 4 023,5 mg og 5 389,5 mg.

*Tabell 4. Effektergebnater fra studie WA28119*

	Placebo + 26 uker nedtrapping av prednison n = 50	Placebo + 52 uker nedtrapping av prednison n = 51	Tocilizumab 162 mg s.c. ukentlig + 26 uker nedtrapping av prednison n = 100	Tocilizumab 162 mg s.c. annenhver uke + 26 uker nedtrapping av prednison n = 49
<b>Primært endepunkt</b>				
****Vedvarende remisjon (tocilizumab-grupper versus placebo+26)				
Respondere ved uke 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Ujustert differanse i proporsjonene (99,5 % KI)	N/A	N/A	42 %* (18,00, 66,00)	39,06 %* (12,46, 65,66)
<b>Sentralt sekundært endepunkt</b>				
Vedvarende remisjon (tocilizumab-grupper versus placebo+52)				
Respondere ved uke 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Ujustert differanse i proporsjonene (99,5 % KI)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89, 58,81)	35,41 %* *
<b>Andre sekundære endepunkter</b>				
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (tocilizumab-grupper versus placebo+26) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (tocilizumab-grupper versus placebo+52) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,39** (0,18, 0,82)	0,48 (0,20, 1,16)
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (pasienter med tilbakefall; tocilizumab-grupper versus placebo +26) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09,0,61)	0,42 (0,14, 1,28)
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (pasienter med tilbakefall; tocilizumab-grupper versus placebo +52) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,36 (0,13, 1,00)	0,67 (0,21,2,10 )
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (pasienter med nyoppstått sykdom; tocilizumab-grupper versus placebo +26) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09, 0,70)	0,20*** (0,05, 0,76)
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (pasienter med nyoppstått sykdom; tocilizumab-grupper versus placebo +52) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,44 (0,14, 1,32)	0,35 (0,09, 1,42)
<i>Kumulative glukokortikoid-doser (mg) median ved uke 52 (tocilizumab-grupper versus placebo+26<sup>2</sup>)</i>	3 296,00	N/A	1 862,00*	1 862,00*
<i>median ved uke 52 (tocilizumab-grupper versus placebo +52<sup>2</sup>)</i>	N/A	3 817,50	1 862,00*	1 862,00*
<b>Eksplorative endepunkter</b>				
Årlig frekvens for tilbakefall, uke 52 <sup>§</sup> Gjennomsnitt (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

\*  $p < 0,0001$

\*\*  $p < 0,005$  (terskel for signifikans for primære og sentrale sekundære tester for superioritet)

\*\*\* Beskrivende p-verdi  $< 0,005$

\*\*\*\* Oppbluss: tilbakefall med tegn eller symptomer på GCA og/eller SR  $\geq 30$  mm/t – økning av prednison dosen kreves

Remisjon: fravær av oppbluss og normalisering av CRP

Vedvarende remisjon: remisjon fra uke 12 til uke 52 – pasienter må følge den protokoll-definerte nedtrappingen av prednison

<sup>1</sup> analyse av tid (i dager) mellom klinisk remisjon og første oppbluss av sykdom

<sup>2</sup> p-verdier er bestemt ved bruk av Van Elteren analyse for ikke-parametriske data

§ statistiske analyser er ikke gjennomført

N/A = ikke relevant

HR = hazard ratio

KI = konfidensintervall

s.c. = subkutant

### Resultater med hensyn til livskvalitet

I studie WA28119 ble SF-36-resultatene oppdelt i fysisk og mental samlet komponentscore for livskvalitet (henholdsvis *Physical Component Summary, PCS* og *Mental Component Summary, MCS*). Den gjennomsnittlige endringen i PCS fra baseline til uke 52 var høyere (viste mer forbedring) i gruppene som fikk tocilizumab ukentlig og annenhver uke [henholdsvis 4,10 og 2,76] enn i de to placebogruppene [placebo pluss 26 uker: -0,28, placebo pluss 52 uker: -1,49], selv om kun gruppen som fikk tocilizumab ukentlig pluss 26 ukers nedtrapping av prednison sammenlignet med gruppen som fikk placebo pluss 52 ukers nedtrapping av prednison (5,59, 99 % KI: 8,6, 10,32) viste en statistisk signifikant forskjell ( $p = 0,0024$ ). For MCS var den gjennomsnittlige endringen fra baseline til uke 52 i begge gruppene som fikk tocilizumab ukentlig og annenhver uke [henholdsvis 7,28, 6,12] høyere enn i gruppen som fikk placebo pluss 52 uker nedtrapping av prednison [2,84] (selv om forskjellene ikke var statistisk signifikant [ukentlig  $p = 0,0252$  for ukentlig,  $p = 0,1468$  for annenhver uke]) og tilsvarende med gruppen som fikk placebo pluss 26 uker nedtrapping av prednison [6,67].

Pasientens vurdering ("Global assessment") av sykdomsaktivitet ble vurdert på en 0 - 100 mm visuell analog skala (VAS). Den gjennomsnittlige endringen i pasientens globale VAS fra baseline ved uke 52 var lavere (viste større forbedring) i gruppene som fikk tocilizumab ukentlig og annenhver uke [henholdsvis -19,0, -25,3] enn i begge placebogruppene [placebo pluss 26 uker -3,4, placebo pluss 52 uker -7,2], selv om bare gruppen som fikk tocilizumab annenhver uke pluss 26 uker nedtrapping av prednison viste en statistisk signifikant forskjell sammenlignet med placebo [placebo pluss 26 uker nedtrapping  $p = 0,0059$  og placebo pluss 52 uker nedtrapping  $p = 0,0081$ ].

Endring i FACIT-fatigue fra baseline til uke 52 ble beregnet for alle grupper. De gjennomsnittlige [SD] endringsscorene var som følger: tocilizumab ukentlig pluss 26 uker 5,61 [10,115], tocilizumab annenhver uke pluss 26 uker 1,81 [8,836], placebo pluss 26 uker 0,26 [10,702] og placebo pluss 52 uker -1,63 [6,753].

Endring i EQ5D-score fra baseline til uke 52 var for tocilizumab ukentlig pluss 26 uker 0,10 [0,198], tocilizumab annenhver uke pluss 26 uker 0,05 [0,215], placebo pluss 26 uker 0,07 [0,293] og placebo pluss 52 uker -0,02 [0,159].

Høy score indikerer forbedring i både FACIT-fatigue og EQ5D.

### Intravenøs bruk

#### *RA-pasienter*

### Klinisk effekt

Effekten av tocilizumab ved lindring av tegn og symptomer på RA ble undersøkt i fem randomiserte, dobbeltblinde multisenterstudier. Studie I-V inkluderte pasienter  $\geq 18$  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. Tocilizumab 8 mg/kg ble gitt som monoterapi hver fjerde uke. Kontrollgruppen fikk ukentlig metotreksat (dositrert 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. 1 196 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons på metotreksat ble evaluert. Tocilizumab i doser på 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-doser på 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt som blindet behandling hver fjerde uke i kombinasjon med stabil dose metotreksat (10 mg til 25 mg ukentlig).

Studie IV evaluerte 1 220 RA-pasienter med utilstrekkelig respons på eksisterende revmatologiske behandling, inkludert en eller flere DMARDs. Tocilizumab-doser på 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-doser på 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-responstrater 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 baseline. En signifikant reduksjon i DAS28 (gjennomsnittlig forbedring) på 3,1 - 3,4 fra baseline 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 samlet analyse av studie II, III og IV var andelen pasienter som fikk ACR 20-, 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 ( $DAS28 < 2,6$ ) 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 5. ACR respons i placebo-/metotreksat-/DMARD-kontrollerte studier (% pasienter)

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

TCZ - Tocilizumab

MT - 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 ACR 70 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 og dets komponenter, erosjonsscore og leddavsmalningsscore. Hemming av strukturell leddskade ble vist ved signifikant mindre radiografisk progresjon hos pasienter som fikk tocilizumab enn hos kontrollgruppen (tabell 6).

I den åpne forlengelsen av studie II, var hemmingen av progresjon av strukturell leddskade hos pasienter behandlet med tocilizumab pluss metotreksat opprettholdt i det andre året av behandlingen. Den gjennomsnittlige endringen fra baseline 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 6. Radiografiske gjennomsnittlige endringer i løpet av 52 uker i studie II

	<b>PBO + MTX (+TCZ fra uke 24) n = 393</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398</b>
"Total Sharp-Genant"-score	1,13	0,29*
Erosjonsscore	0,71	0,17*
JSNscore	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 placebo pluss metotreksatbehandlede pasienter ( $n = 290$ ) ( $p \leq 0,001$ ). 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 sammenlignet med pasienter behandlet med DMARDs. I løpet av den åpne perioden av studie II, har forbedringen i fysisk funksjon blitt vedlikeholdt i opptil 2 år. Ved uke 52 var hovedendringen i HAQ-DI på -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 tocilizumab gruppen fikk intravenøs i tocilizumab-infusjon (8 mg/kg) hver 4. uke (q4u) og subkutan placeboinjeksjon hver 2. uke (q2u). Pasienter i adalimumab-gruppen fikk en subkutan adalimumab-injeksjon (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 7).

Tabell 7. Effekresultatet for studie VI (WA19924)

	<b>ADA + Placebo (i.v.) n = 162</b>	<b>TCZ + Placebo (s.c.) n = 163</b>	<b>p-verdi<sup>(a)</sup></b>
<b>Primært endepunkt – Gjennomsnittlig forandring fra baseline til uke 24</b>			
DAS28 (justert gjennomsnitt)	-1,8	-3,3	
Forskjell i justert gjennomsnitt (95 % KI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
<b>Sekundære endepunkter – Prosentandel respondere ved uke 24<sup>(b)</sup></b>			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR 20-respons, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR 50-respons, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR 70-respons, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup> p-verdi er justert for lokalisering og varighet av RA for alle endepunkter og ytterligere baselineverdi for alle kontinuerlige endepunkter.

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

i.v. = intravenøst

s.c. = subkutan

ADA = adalimumab

TC = tocilizumab

Den samlede kliniske bivirkningsprofilen var tilsvarende 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 tilsvarende 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 forandringmønsteret i laboratorieparametre for sikkerhet (reduksjoner i nøytrofile og antall blodplater, økninger i ALAT, ASAT og lipider), men størrelsen på endringene og hyppigheten av markerte unormale funn var imidlertid større med tocilizumab sammenlignet med adalimumab. Fire (2,5 %) pasienter i tocilizumab-gruppen og to (1,2 %) pasienter i adalimumab-gruppen opplevde CTC grad 3 eller 4-reduksjoner av antall nøytrofile. Elleve (6,8 %) pasienter i tocilizumab-gruppen og fem (3,1 %) pasienter i adalimumab-gruppen opplevde ALAT-forandringer av CTC grad 2 eller høyere. Gjennomsnittlig LDL-økning fra baseline var 0,64 mmol/l (25 mg/dl) hos pasienter i tocilizumab-gruppen og 0,19 mmol/l (7 mg/dl) i adalimumab-gruppen. Sikkerhetsprofilen som ble observert i tocilizumab-gruppen var i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen for tocilizumab, og det ble ikke observert noen nye eller uventede bivirkninger (se tabell 1).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til tocilizumab er karakterisert ved ikke-lineær eliminering, som er en kombinasjon av lineær clearance og Michaelis-Menten-eliminering. Den ikke-lineære delen av elimineringen fører til en økning i eksponering som er mer enn dose-proporsjonal. De farmakokinetiske parameterne til tocilizumab endres ikke med tiden. Da total clearance er avhengig av serumkonsentrasjoner av tocilizumab, er halveringstiden til tocilizumab også konsentrasjonsavhengig og varierer avhengig av serumkonsentrasjonsnivå. Farmakokinetiske populasjonsanalyser i

pasientpopulasjoner som hittil er undersøkt indikerer ikke noen sammenheng mellom tilsynelatende clearance og tilstedeværelse av antistoffer mot legemidlet.

### Intravenøs bruk

#### *RA pasienter*

Den farmakokinetiske profilen for tocilizumab ble etablert ved hjelp av populasjonsfarmakokinetiske analyser av en database med 3552 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 tocilizumab-dose på 8 mg/kg gitt hver 4. uke: Steady-state areal under kurven (AUC) =  $38\,000 \pm 13\,000$  time x mikrogram/ml, bunnkonsentrasjon ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$  mikrogram/ml og maksimumskonsentrasjon ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$  mikrogram/ml. 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  $\geq 100$  kg, var antatt gjennomsnittlig ( $\pm$  SD) steady-state AUC,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  for tocilizumab henholdsvis  $50\,000 \pm 16\,800$  mikrogram x 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 av kroppsvekt) som beskrevet ovenfor. Doserresponskurven for tocilizumab flater ut ved høyere eksponering, som resulterer i mindre nytte-gevinst for hver økning i konsentrasjon, slik at klinisk meningsfulle økninger i effekt ikke ble vist for pasienter behandlet med  $> 800$  mg med tocilizumab. Doser over 800 mg per infusjon er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2).

### Distribusjon

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

### Eliminasjon

Etter intravenøs administrering gjennomgår tocilizumab bifasisk eliminering fra sirkulasjonen. Total clearance av tocilizumab var konsentrasjonsavhengig, og er summen av lineær og ikke-lineær clearance. Lineær clearance ble estimert som en parameter i den farmakokinetiske populasjonsanalysen og var 9,5 ml/time. Konsentrasjonsavhengig, ikke-lineær clearance spiller en viktig rolle ved lave konsentrasjoner av tocilizumab. Når den ikke-lineære clearanceveien er mettet ved høyere konsentrasjoner av tocilizumab, avgjøres clearance hovedsakelig av lineær clearance.

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

### Linearitet

De farmakokinetiske parameterne 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.

### *Subkutan bruk*

#### *RA pasienter*

Den farmakokinetiske profilen for tocilizumab ble etablert ved hjelp av farmakokinetiske populasjonsanalyser av en database med 3552 RA-pasienter som fikk behandling med 162 mg subkutant annenhver uke, 162 mg subkutant annenhver uke, og/eller 4 eller 8 mg/kg intravenøst hver 4. uke i 24 uker.

De farmakokinetiske parameterne for tocilizumab endret seg ikke over tid. For 162 mg dose hver uke, var antatt gjennomsnittlig ( $\pm$  SD) steady-state  $AUC_{uke\ 1}$ ,  $C_{min}$  og  $C_{maks}$  for tocilizumab henholdsvis  $7\ 970 \pm 3\ 432$  mikrogram x time/ml,  $43,0 \pm 19,8$  mikrogram/ml, og  $49,8 \pm 21,0$  mikrogram/ml. Akkumulasjonsratio for  $AUC$ ,  $C_{min}$ , og  $C_{maks}$  var henholdsvis 6,32, 6,30 og 5,27. Steady-state ble nådd etter 12 uker for  $AUC$ ,  $C_{min}$ , og  $C_{maks}$ .

For 162 mg dose annenhver uke, var antatt gjennomsnittlig ( $\pm$  SD) steady-state  $AUC_{uke\ 2}$ ,  $C_{min}$  og  $C_{maks}$  for tocilizumab henholdsvis  $3\ 430 \pm 2\ 660$  mikrogram x time/ml,  $5,7 \pm 6,8$  mikrogram/ml, og  $13,2 \pm 8,8$  mikrogram/ml. Akkumulasjonsratio for  $AUC$ ,  $C_{min}$ , og  $C_{maks}$  var henholdsvis 2,67, 6,02, og 2,12. Steady-state ble nådd etter 12 uker for  $AUC$  og  $C_{min}$  og etter 10 uker for  $C_{maks}$ .

### Absorpsjon

Etter subkutan dosering hos RA-pasienter, var tid til maksimal serumkonsentrasjon av tocilizumab,  $t_{maks}$ , 2,8 dager. Biotilgjengelighet for subkutan formulering var 79 %.

### Eliminasjon

For subkutan administrering er konsentrasjonsavhengig tilsynelatende  $t_{1/2}$  på opptil 12 dager for 162 mg hver uke og 5 dager for 162 mg annenhver uke, hos pasienter med RA ved steady-state.

### Subkutan bruk

#### sJIA pasienter

Farmakokinetikken til tocilizumab hos sJIA-pasienter ble beskrevet ved en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 140 pasienter. Disse ble behandlet med 8 mg/kg intravenøst annenhver uke (pasienter som veide  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg intravenøst annenhver uke (pasienter som veide under 30 kg), 162 mg subkutan hver uke (pasienter som veide  $\geq 30$  kg) eller 162 mg subkutan hver 10. dag eller annenhver uke (pasienter som veide under 30 kg).

Det er begrensede data vedrørende eksponering etter subkutan administrering av tocilizumab hos sJIA-pasienter under 2 år med en kroppsvekt under 10 kg.

Pasienter med sJIA må ha en kroppsvekt på minimum 10 kg når de får tocilizumab subkutan (se pkt. 4.2).

Tabell 8. Forventet gjennomsnitt  $\pm$  SD farmakokinetiske parametere ved steady-state etter subkutan dosering ved sJIA

<b>Tocilizumab farmakokinetisk parameter</b>	<b>162 mg hver uke, <math>\geq 30</math> kg</b>	<b>162 mg annenhver uke, under 30 kg</b>
$C_{maks}$ (mikrog/ml)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
$C_{min}$ (mikrog/ml)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
$C_{gjennomsnitt}$ (mikrog/ml)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Akkumulering $C_{maks}$	3,66	1,88
Akkumulering $C_{min}$	4,39	3,21
Akkumulering $C_{gjennomsnitt}$ eller $AUC_{\tau}^*$	4,28	2,27

\* $\tau$  = 1 uke eller 2 uker for de to subkutane regimene

Etter subkutan dosering ble omtrent 90 % av steady-state nådd innen uke 12 både for regimet med 162 mg subkutan hver uke og annenhver uke.

### Absorpsjon

Etter subkutan dosering hos sJIA-pasienter var halveringstiden for absorpsjon ca. 2 dager. Biotilgjengeligheten for den subkutane formuleringen hos sJIA-pasienter var 95 %.

### Distribusjon

Hos pediatriske pasienter med sJIA var sentralt distribusjonsvolum 1,87 liter. Perifert distribusjonsvolum var 2,14 liter. Distribusjonsvolumet var dermed på 4,01 liter ved steady-state.

### Eliminasjon

Total clearance av tocilizumab var konsentrasjonsavhengig. Dette er summen av lineær og ikke-lineær clearance. Lineær clearance ble estimert som en parameter i den farmakokinetiske populasjonsanalysen og var 5,7 ml/time hos pediatriske pasienter med systemisk juvenil idiopatisk artritt. Etter subkutan administrering, er effektiv  $t_{1/2}$  for tocilizumab hos sJIA-pasienter opptil 14 dager under et doseringsintervall ved steady-state, både for regimet med 162 mg hver uke og annenhver uke.

### Subkutan bruk

#### *pJIA-pasienter*

Farmakokinetikken til tocilizumab hos pJIA-pasienter ble beskrevet ved en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 237 pasienter som ble behandlet med 8 mg/kg intravenøst hver fjerde uke (pasienter som veide  $\geq 30$  kg), 10 mg/kg intravenøst hver fjerde uke (pasienter som veide under 30 kg), 162 mg subkutant annenhver uke (pasienter som veide  $\geq 30$  kg) eller 162 mg subkutant hver tredje uke (pasienter som veide under 30 kg).

Tabell 9. Forventet gjennomsnitt  $\pm$  SD farmakokinetiske parametere ved steady-state etter subkutan dosering ved pJIA

<b>Tocilizumab farmakokinetisk parameter</b>	<b>162 mg annenhver uke, <math>\geq 30</math> kg</b>	<b>162 mg hver tredje uke, under 30 kg</b>
$C_{maks}$ (mikrog/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
$C_{min}$ (mikrog/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
$C_{gjennomsnitt}$ (mikrog/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Akkumulering $C_{maks}$	1,72	1,32
Akkumulering $C_{min}$	3,58	2,08
Akkumulering $C_{gjennomsnitt}$ eller $AUC_{\tau}^*$	2,04	1,46

\* $\tau$  = 2 uker eller 3 uker for de to subkutane regimene

Etter intravenøs dosering ble omtrent 90 % av steady-state nådd innen uke 12 for dosering på 10 mg/kg (kroppsvekt < 30 kg) og innen uke 16 for dosering på 8 mg/kg (kroppsvekt  $\geq 30$  kg). Etter subkutan dosering ble omtrent 90 % av steady-state nådd innen uke 12 både for regimet med 162 mg subkutant annenhver uke og hver tredje uke.

### Absorpsjon

Etter subkutan dosering hos pJIA-pasienter var halveringstiden for absorpsjon ca. 2 dager. Biotilgjengeligheten for den subkutane formuleringen hos pJIA-pasienter var 96 %.

### Distribusjon

Hos pediatriske pasienter med pJIA, var sentralt distribusjonsvolum 1,97 liter. Perifert distribusjonsvolum var 2,03 liter. Distribusjonsvolumet var dermed på 4,0 liter ved steady-state.

### Eliminasjon

Farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pJIA-pasienter viste en kroppsstørrelsesrelatert innvirkning på lineær clearance. Kroppsvektbasert dosering bør derfor tas i betraktning (se tabell 9).

Etter subkutan administrering er effektiv  $t_{1/2}$  for tocilizumab hos pJIA-pasienter opptil 10 dager for pasienter < 30 kg (162 mg subkutant hver tredje uke) og opptil 7 dager for pasienter  $\geq 30$  kg (162 mg subkutant annenhver uke) under et doseringsintervall ved steady-state. Etter intravenøs administrering gjennomgår tocilizumab en bifasisk eliminering fra sirkulasjonen. Total clearance av tocilizumab er konsentrasjonsavhengig. Dette er summen av lineær og ikke-lineær clearance. Lineær clearance ble estimert som en parameter i den farmakokinetiske populasjonsanalysen og var 6,25 ml/time. Konsentrasjonsavhengig ikke-lineær clearance spiller en stor rolle ved lave tocilizumab-konsentrasjoner. Så snart den ikke-lineære clearanceveien er mettet ved høyere tocilizumab-konsentrasjoner, er clearance hovedsakelig bestemt av lineær clearance.

### Subkutan bruk

## GCA-pasienter

Tocilizumabs farmakokinetikk hos GCA-pasienter ble bestemt ved hjelp av en farmakokinetisk populasjonsmodell fra et datasett med analyser sammensatt av 149 GCA-pasienter behandlet med 162 mg subkutan dose ukentlig eller 162 mg subkutan dose annenhver uke. Modellen som ble utviklet har samme struktur som den farmakokinetiske populasjonsmodellen som ble utviklet tidligere basert på data fra RA-pasienter (se tabell 10).

Tabell 10. Forventet gjennomsnitt  $\pm$  SD farmakokinetiske parametere ved steady-state etter subkutan dosering ved GCA

Subkutan		
Tocilizumab farmakokinetisk parameter	162 mg annenhver uke	162 mg ukentlig
$C_{maks}$ (mikrog/ml)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
$C_{trough}$ (mikrog/ml)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{gjennomsnitt}$ (mikrog/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Akkumulering $C_{maks}$	2,18	8,88
Akkumulering $C_{trough}$	5,61	9,59
Akkumulering $C_{gjennomsnitt}$ eller $AUC_{\tau}^*$	2,81	10,91

\* $\tau$  = 2 uker eller 1 uke for de to subkutane regimene

Ved dosering med tocilizumab ukentlig var steady-state-profilen nesten flat, med svært små svingninger mellom laveste og høyeste verdier, mens det var store svingninger for tocilizumab ved dosering annenhver uke. Omtrent 90 % av steady-state ( $AUC_{\tau}$ ) ble nådd i uke 14 i gruppen med dosering annenhver uke og i uke 17 i gruppen med dosering ukentlig.

Basert på nåværende karakterisering av farmakokinetikken, er 50 % høyere tocilizumab-bunnkonsentrasjoner ved steady-state observert hos denne populasjonen i forhold til gjennomsnittskonsentrasjoner i et stort datasett fra RA-populasjonen. Disse forskjellene oppstår av ukjente grunner. Farmakokinetiske forskjeller er ikke ledsaget av markante forskjeller i farmakodynamiske parametere, og den kliniske relevansen er derfor ukjent.

Hos GCA-pasienter ble det observert en høyere eksponering ved mindre kroppsvekt. Ved dosering 162 mg ukentlig, var steady-state  $C_{gjennomsnitt}$  51 % høyere hos pasienter med kroppsvekt under 60 kg sammenlignet med pasienter mellom 60 og 100 kg. Ved dosering 162 mg annenhver uke, var steady-state  $C_{gjennomsnitt}$  129 % høyere hos pasienter med kroppsvekt under 60 kg sammenlignet med pasienter mellom 60 og 100 kg. Det er begrensede data for pasienter over 100 kg (n = 7).

### Absorpsjon

Etter subkutan dosering hos pasienter med GCA, var absorpsjonens  $t_{1/2}$  ca. 4 dager. Biotilgjengeligheten for den subkutane formuleringen var 0,8. Medianverdiene for  $t_{maks}$  var 3 dager etter dosering med tocilizumab ukentlig og 4,5 dager etter dosering med tocilizumab annenhver uke.

### Distribusjon

Hos pasienter med GCA, var det sentrale distribusjonsvolumet 4,09 liter, det perifere distribusjonsvolumet var 3,37 liter, hvilket resulterte i et distribusjonsvolum ved steady-state på 7,46 liter

### Eliminasjon

Total clearance av tocilizumab var konsentrasjonsavhengig og er summen av lineær clearance og ikke-lineær clearance. Den lineære clearance ble beregnet som en parameter i farmakokinetisk populasjonsanalyse og var 6,7 ml/time hos pasienter med GCA.

Hos GCA-pasienter varierte den effektive  $t_{1/2}$  av tocilizumab ved steady-state mellom 18,3 og 18,9 dager ved behandling med 162 mg ukentlig og mellom 4,2 og 7,9 dager ved behandling med

162 mg annenhver uke. Ved høye serumkonsentrasjoner, når total clearance av tocilizumab domineres av lineær clearance, ble en effektiv  $t_{1/2}$  på omtrent 32 dager estimert ut fra populasjonsparametere.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke utført formelle studier vedrørende effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til tocilizumab. De fleste pasientene i den farmakokinetiske populasjonsanalysen ved RA- og GCA-studiene hadde normal eller lett nedsatt nyrefunksjon. Lett nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance basert på Cockcroft-Gault-formel) hadde ingen innvirkning på farmakokinetikken til tocilizumab.

Omtrent en tredjedel av pasientene i GCA-studien hadde moderat nedsatt nyrefunksjon ved baseline (estimert kreatinin-clearance på 30-59 ml/min). Det ble ikke sett noen påvirkning på eksponering for tocilizumab hos disse pasientene.

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

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

#### *Alder, kjønn og etnisitet*

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

Resultater fra den farmakokinetiske populasjonsanalysen for sJIA- og pJIA-pasienter bekreftet at kroppsstørrelse er det eneste kovariatet som har en nevneverdig effekt på farmakokinetikken til tocilizumab, inkludert eliminering og absorpsjon. Kroppsvektbasert dosering bør derfor tas i betraktning (se tabell 8 og 9).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

Karsinogenitets-studier 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 ikke noen påvirkning av 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 effekt på drektigheten eller fosterutviklingen. En liten økning i abort/fosterdød ble imidlertid observert ved høy systemisk eksponering ( $> 100 \times$  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 redusert skjelettvekst, immunfunksjon eller kjønnsmodning.

Den ikke-kliniske sikkerhetsprofilen for tocilizumab i cynomolgusaper indikerer ingen forskjell mellom intravenøse og subkutane administrasjonsveier.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

L-histidin  
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat  
L-valin  
L-metionin  
Polysorbat 80 (E 433)  
Fosforsyre, konsentrert (til justering av pH)  
Natriumhydroksid (til justering av pH)  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

30 måneder

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Etter uttak fra kjøleskap kan ferdigfylt sprøyte oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C.

Oppbevar ferdigfylt sprøyte i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Dato og tidspunkt for når pakningen ble tatt ut av kjøleskapet må noteres på kartongen. Kasser sprøyten hvis den blir stående ute av kjøleskapet i mer enn 2 uker. Ikke bruk ytre varmekilder som varmt vann til å varme opp den ferdigfylte sprøyten.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

0,9 ml oppløsning i en ferdigfylt sprøyte (glass type I) med innsatt kanyle. Sprøyten er lukket med en stiv nålebeskyttelse (elastomerforsegling med polypropylenshall) og et stempel (butylgummi med et fluoresinbelegg).

Pakningsstørrelser med 4 ferdigfylte sprøyter og flerpakninger med 12 (3 pakninger med 4) ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Tuyory leveres i en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk, montert i en sikkerhetsanordning. Etter å ha tatt den ferdigfylte sprøyten ut av kjøleskap må den romtempereres (18 °C-28 °C) ved å vente i minst 25 til 30 minutter før injisering av Tuyory. Den ferdigfylte sprøyten skal ikke ristes. Etter å ha tatt av hetten må injeksjonen startes innen 5 minutter, for å forhindre at legemidlet tørker ut og blokkerer

kanylen. Dersom den ferdigfylte sprøyten ikke brukes innen 5 minutter etter at hetten er fjernet, må den kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, og en ny ferdigfylt sprøyte må brukes.

Hvis stempelet ikke kan trykkes ned når nålen er satt under huden, skal sprøyten kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, og en ny ferdigfylt sprøyte må brukes.

Skal ikke brukes hvis legemidlet er uklart eller inneholder partikler, hvis det har annen farge enn fargeløs til svakt gulaktig, eller hvis noen av delene av den ferdigfylte sprøyten ser ut til å være skadet.

Detaljerte instruksjoner for tilberedning og administrering av Tuyory i en ferdigfylt sprøyte er gitt i pakningsvedlegget.

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

## **10. OPPDATERINGSDATO**

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

▼ 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

Tuyory 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte penn inneholder 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.

\*Tocilizumab er et rekombinant humanisert, anti-humant monoklonalt antistoff i immunoglobulin G1 (IgG1)-sub-klassen.

### Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver 162 mg/0,9 ml ferdigfylt penn inneholder 0,27 mg (0,3 mg/ml) polysorbat 80.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon) i ferdigfylt penn.

En fargeløs til svakt gulaktig oppløsning med en pH på 5,8 - 6,2 og en osmolalitet på 240 - 360 mOsm/kg.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

#### Revmatoid artritt (RA)

Tuyory, i kombinasjon med metotreksat, er indisert til:

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

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

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

#### Systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA)

Tuyory er indisert til behandling av aktiv sJIA hos pasienter i alderen 12 år og eldre, som ikke har respondert adekvat på tidligere behandling med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og systemiske kortikosteroider.

Tuyory kan brukes som monoterapi (ved intoleranse overfor MTX eller når behandling med MTX ikke er egnet) eller i kombinasjon med metotreksat.

#### Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)

Tuyory i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av pJIA (revmatoid faktor positiv eller negativ og utvidet oligoartritt) hos pasienter i alderen 12 år og eldre, som ikke har respondert adekvat på tidligere behandling med metotreksat.

Tuyory kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når videre behandling med metotreksat ikke er egnet.

#### Kjempecelleartritt (GCA)

Tuyory er indisert til behandling av GCA hos voksne pasienter.

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Tocilizumab subkutan formulering administreres med en ferdigfylt penn til engangsbruk. Behandlingen skal initieres av lege med erfaring i diagnostikk og behandling av RA, sJIA, pJIA og/eller GCA.

Den ferdigfylte pennen skal ikke brukes til å behandle pediatriske pasienter < 12 år, siden det er en potensiell risiko for intramuskulær injeksjon på grunn av tynnere lag med subkutan vev.

Den første injeksjonen skal utføres under tilsyn av kvalifisert helsepersonell. Pasienten eller foreldre/omsorgspersoner kan bare injisere dette legemidlet selv dersom legen mener det er hensiktsmessig. Pasienten eller foreldre/omsorgspersoner som skal injisere dette legemidlet selv må godta nødvendig medisinsk oppfølging og ha fått opplæring i riktig injeksjonsteknikk.

Pasienter som går over fra intravenøs tocilizumab-behandling til subkutan administrering bør administrere første subkutane dose til samme tid som neste planlagte intravenøse dose, under tilsyn av kvalifisert helsepersonell.

Alle pasienter som behandles med Tuyory skal få utdelt pasientkort.

Pasientens eller deres foreldres/omsorgspersons egnethet for subkutan bruk hjemme bør vurderes. Pasienter eller deres foreldre/omsorgspersoner bør instrueres til å snakke med lege før administrering av neste dose dersom de opplever symptomer på en allergisk reaksjon. Pasienter skal oppsøke lege umiddelbart hvis de utvikler symptomer på alvorlige allergiske reaksjoner (se pkt. 4.4).

#### Dosering

##### *RA-pasienter*

Anbefalt dosering er 162 mg subkutan én gang hver uke.

Begrenset informasjon er tilgjengelig angående bytte fra tocilizumab intravenøs formulering til tocilizumab subkutan fast dose-formulering. Doseringsintervallet «én gang hver uke» bør følges.

Pasienter som går over fra intravenøs til subkutan formulering skal administrere sin første subkutane dose, i stedet for neste planlagte intravenøse dose, under oppsyn av kvalifisert helsepersonell.

##### *GCA-pasienter*

Anbefalt dosering er 162 mg subkutan én gang hver uke, i kombinasjon med gradvis nedtrapping av glukokortikoider. Dette legemidlet kan brukes alene etter seponering av glukokortikoider. Monoterapi med tocilizumab skal ikke brukes til behandling av akutt tilbakefall (se pkt. 4.4).

Basert på at GCA er en kronisk sykdom, bør behandling utover 52 uker bestemmes med hensyn på sykdomsaktivitet, legens skjønn og pasientens valg.

*RA- og GCA-pasienter*

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

- Unormale leverenzymerverdier

<b>Laboratorieverdi</b>	<b>Tiltak</b>
> 1 til 3 × øvre normalverdi (ULN)	Juster dosen av samtidig DMARDs (RA) eller immunmodulerende midler (GCA) hvis nødvendig.  Ved vedvarende forhøyede verdier innenfor dette området, reduser frekvensen av tocilizumab-behandling til injeksjoner annenhver uke eller avbryt behandling til alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normalisert.  Start opp igjen med injisering ukentlig eller annenhver uke dersom klinisk hensiktsmessig.
> 3 til 5 × ULN	Avbryt behandlingen til < 3 × ULN og følg anbefalinger over for > 1 til 3 × ULN.  Ved vedvarende forhøyede verdier > 3 × ULN (bekreftet ved gjentatte prøver, se pkt. 4.4), seponer behandlingen.
> 5 × ULN	Seponer behandlingen.

- Lavt absolutt nøytrofittall (ANC)

For pasienter som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab, er initiering ikke anbefalt for pasienter med et ANC under  $2 \times 10^9$ /liter.

<b>Laboratorieverdi (celler × 10<sup>9</sup>/liter)</b>	<b>Tiltak</b>
ANC > 1	Oppretthold doseringen.
ANC 0,5 til 1	Avbryt behandlingen med tocilizumab.  Når ANC øker > $1 \times 10^9$ /liter, gjenoppta behandling med dosering annenhver uke og øk til injisering hver uke, dersom klinisk hensiktsmessig.
ANC < 0,5	Seponer behandlingen.

- Lavt platetall

<b>Laboratorieverdi (celler × 10<sup>3</sup>/mikroliter)</b>	<b>Tiltak</b>
50 til 100	Avbryt behandlingen med tocilizumab.  Når platetallet > $100 \times 10^3$ /mikroliter, gjenoppta behandling med dosering annenhver uke og øk til injisering hver uke, dersom klinisk hensiktsmessig.
< 50	Seponer behandlingen.

*RA- og GCA-pasienter*

### Glemt dose

Hvis en pasient glemmer en subkutan, ukentlig injeksjon med tocilizumab innen 7 dager etter planlagt dose, bør han/hun instrueres til å ta den glemte dosen på neste planlagte dato. Hvis en pasient glemmer en subkutan, annenhver uke-injeksjon av tocilizumab innen 7 dager etter planlagt dose, bør han/hun instrueres til å ta den glemte dosen umiddelbart, og den neste dosen på neste planlagte dato.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter > 65 år.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Tocilizumab er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye hos disse pasientene.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Tocilizumab er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det kan derfor ikke gis doseringsanbefalinger.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av tocilizumab subkutan formulering hos barn fra fødsel til under 1 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Endring av dosen skal bare skje på bakgrunn av en vedvarende endring av pasientens kroppsvekt over tid. Tocilizumab kan brukes alene eller i kombinasjon med metotreksat

#### sJIA-pasienter

Anbefalt dosering for pasienter fra 12 år og oppover er 162 mg subkutan én gang per uke hos pasienter som veier 30 kg eller mer, eller 162 mg subkutan én gang annenhver uke hos pasienter som veier mindre enn 30 kg.

Den ferdigfylte pennen bør ikke brukes til å behandle pediatriske pasienter < 12 år.

Pasienter må ha en kroppsvekt på minimum 10 kg når de får tocilizumab subkutan.

#### pJIA-pasienter

Anbefalt dose for pasienter over 12 år er 162 mg subkutan én gang annenhver uke til pasienter som veier 30 kg eller mer, eller 162 mg subkutan én gang hver tredje uke til pasienter som veier mindre enn 30 kg.

Den ferdigfylte pennen bør ikke brukes til å behandle pediatriske pasienter < 12 år.

#### sJIA- og pJIA-pasienter

Dosejusteringer på grunn av unormale laboratorieprøver

Dersom det er hensiktsmessig bør dosen av samtidig administrert metotreksat og/eller andre legemidler justeres eller avbrytes, og administreringen av tocilizumab avbrytes, inntil den kliniske situasjonen er vurdert. Da det er mange komorbide tilstander som kan påvirke laboratortestene ved sJIA eller pJIA, bør beslutningen om å seponere tocilizumab på grunn av unormale laboratortestresultater baseres på en medisinsk vurdering av den aktuelle pasienten.

- Unormale leverenzymverdier

Laboratortestresultater	Tiltak
> 1 til 3 × ULN	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig.

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

- Lavt absolutt nøytrofilitall (ANC)

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

- Lavt platetall

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

Reduksjon av frekvens for tocilizumab-dosering på grunn av unormale laboratorieverdier er ikke undersøkt hos sJIA- eller pJIA-pasienter.

Sikkerhet og effekt av tocilizumab subkutan formulering hos barn med andre tilstander enn sJIA eller pJIA er ikke fastslått.

Tilgjengelige data for den intravenøse formuleringen viser at klinisk forbedring observeres innen 12 uker etter oppstart av behandling med tocilizumab. Fortsatt behandling skal revurderes nøye hos pasienter som ikke viser bedring i løpet av denne tidsrammen.

#### Glemt dose

Hvis en sJIA-pasient glemmer en subkutan ukentlig injeksjon med tocilizumab, men husker det innen 7 dager etter planlagt dose, skal han/hun instrueres til å ta den glemte dosen på neste planlagte dag. Hvis en pasient glemmer en subkutan injeksjon av tocilizumab som tas annenhver uke, men husker det innen 7 dager etter planlagt dose, skal han/hun instrueres til å ta den glemte dosen umiddelbart. Neste dose tas på neste planlagte dag.

Hvis en pJIA-pasient glemmer en subkutan injeksjon med tocilizumab, men husker det innen 7 dager etter planlagt dose, bør han/hun ta den glemte dosen så snart den huskes. Neste dose tas til vanlig, planlagt tid. Hvis en pasient glemmer en subkutan injeksjon av tocilizumab i mer enn 7 dager etter planlagt dose eller er usikker på når tocilizumab skal injiseres, skal lege eller apotek kontaktes.

#### Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er til subkutan bruk.

Etter tilstrekkelig opplæring i injeksjonsteknikk, kan pasientene selv injisere tocilizumab dersom legen mener det er hensiktsmessig. Det totale innholdet (0,9 ml) i den ferdigfylte pennen skal administreres som en subkutan injeksjon. anbefalte injeksjonssteder (mage, lår og overarm) skal roteres og injeksjoner bør aldri gis i føflekker, arr, eller områder hvor huden er øm, har blåmerker, er rød, hard, eller ikke er intakt.

Den ferdigfylte pennen skal ikke ristes.

Pakningsvedlegget inneholder omfattende instruksjoner for administrering av Tuyory i ferdigfylt penn, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

Aktive, alvorlige infeksjoner (se pkt. 4.4).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Subkutan formulering av Tuyory skal ikke administreres intravenøst.

Subkutan formulering av Tuyory er ikke tiltenkt brukt hos barn med sJIA som veier mindre enn 10 kg.

#### Sporbarhet

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

#### Alle indikasjoner

##### *Infeksjoner*

Alvorlige og iblant dødelige infeksjoner har blitt rapportert hos pasienter som får immunsuppressive legemidler, inkludert tocilizumab (se pkt. 4.8). Behandling skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner (se pkt. 4.3). Dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon, skal behandling med tocilizumab avbrytes inntil infeksjonen er under kontroll (se pkt. 4.8). Helsepersonell bør utvise forsiktighet ved vurdering av bruk av dette legemidlet hos pasienter med residiverende eller kroniske infeksjoner i anamnesen eller underliggende tilstander (f.eks. divertikulitt, diabetes og interstitiell lungesykdom) som kan predisponere for infeksjoner.

Overvåking for snarlig diagnostisering av alvorlig infeksjon anbefales for pasienter som får immunsuppressiva som tocilizumab, da symptomer og funn på akutt inflammasjon kan reduseres på grunn av suppresjon av akutfasereaktantene. Effekten av tocilizumab på C-reaktivt protein (CRP), nøytrofiler og tegn og symptomer på infeksjon skal vurderes når en pasient evalueres for mulig infeksjon. Pasienter (som også inkluderer yngre barn med sJIA eller pJIA som ikke har evne til å kommunisere sine symptomer) og foreldre/omsorgspersoner 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 alle pasienter screenes for latent tuberkulose (TB)-infeksjon før behandling med tocilizumab startes. Pasienter med latent TB skal behandles med standard antimykobakteriell behandling før behandling initieres. Leger gjøres oppmerksom på risikoen for falske negative resultater på tuberkulintest og interferon-gamma TB blodprøver, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunsupprimerte.

Pasienter og foreldre/omsorgspersoner til sJIA- eller pJIA-pasienter skal rådes til å oppsøke lege dersom tegn og symptomer (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vekttap, lavgradig feber) som kan tyde på en tuberkuloseinfeksjon oppstår under eller etter behandling med dette legemidlet.

#### *Viral reaktivering*

Viral reaktivering (f.eks. hepatitt B virus) er blitt rapportert ved biologisk behandling 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 hos pasienter behandlet med tocilizumab hos (se pkt. 4.8). Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med intestinal ulcerasjon eller divertikulitt i anamnesen. Pasienter med symptomer som kan tyde på komplikasjoner til divertikulitt, f.eks. abdominale smerter, blødning og/eller uforklarlig endring i avføringsmønster med feber, skal utredes raskt for tidlig påvisning av divertikulitt som kan være forbundet med gastrointestinal perforasjon.

#### *Overfølsomhetsreaksjoner*

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, har blitt rapportert i forbindelse med tocilizumab (se pkt. 4.8). Slike reaksjoner kan være mer alvorlig og potensielt dødelige for pasienter som har opplevd overfølsomhetsreaksjoner under tidligere behandling med tocilizumab, selv om de har fått premedisinering med kortikosteroider og antihistaminer. Hvis en anafylaktisk reaksjon eller annen alvorlig overfølsomhetsreaksjon inntreffer, skal administrering av tocilizumab stoppes umiddelbart, egnet behandling initieres og behandling med tocilizumab seponeres permanent.

#### *Aktiv leversykdom og nedsatt leverfunksjon*

Behandling med tocilizumab, spesielt ved samtidig bruk med metotreksat, kan være forbundet med økte levertransaminaser. 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 behandling med tocilizumab har det ofte blitt rapportert forbigående eller intermitterende mild og moderat økning av levertransaminaser (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 behandling. Tilfeller av leversvikt som resulterte i levertransplantasjon er

rapportert. Pasientene skal rådes til å umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp ved tegn og symptomer på leverskade.

Det bør utvises forsiktighet ved initiering av behandling hos pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT  $> 1,5 \times$  øvre normalverdi (ULN). Hos pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT  $> 5 \times$  øvre normalverdi (ULN) anbefales ikke behandling.

Hos RA-, GCA-, 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  $> 3 - 5 \times$  øvre normalverdi (ULN), bør behandling avbrytes.

#### *Hematologiske forandringer*

Redusert antall nøytrofiler og blodplater 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.

Hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab, anbefales ikke oppstart av behandling hos pasienter med ANC under  $2 \times 10^9$ /liter. Det bør utvises forsiktighet ved vurdering av initiering av behandling hos pasienter med lave blodplattetall (dvs. blodplattetall  $< 100 \times 10^3$ /mikroliter). Hos pasienter som utvikler ANC  $< 0,5 \times 10^9$ /liter eller blodplattetall  $< 50 \times 10^3$ /mikroliter, anbefales ikke fortsatt behandling.

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

Hos RA- og GCA-pasienter bør nøytrofiler og blodplater overvåkes 4 til 8 uker etter behandlingsstart og deretter i henhold til standard klinisk praksis. Anbefalinger om dosejustering basert på ANC og blodplattetall er gitt i pkt. 4.2.

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

#### *Lipidverdier*

Økning i lipidverdier inkludert totalkolesterol, 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 alle pasienter bør måling av lipidverdier gjøres 4 til 8 uker etter at behandling er startet. Pasienter bør behandles for hyperlipidemi i henhold til lokale kliniske retningslinjer.

#### *Nevrologiske sykdommer*

Behandelende lege bør være oppmerksom på symptomer på mulig nyoppstått demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet. Risiko for demyeliniserende sykdom ved bruk av tocilizumab er ikke kjent på det nåværende tidspunkt.

#### *Malignitet*

Pasienter med RA har økt risiko for malignitet. Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for malignitet. De kliniske dataene er utilstrekkelige til å vurdere potensiell forekomst av malignitet etter eksponering for tocilizumab. Langtids sikkerhetsevalueringer pågår.

#### *Vaksinasjon*

Levende og svekkede levende vaksiner skal ikke gis samtidig med dette 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, pediatriske eller eldre pasienter, er ajour med hensyn til all immunisering i samsvar med gjeldende retningslinjer for immunisering, før oppstart av behandling. Intervallet mellom levende vaksiner og oppstart av behandling 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) skal 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-pasienter. Det anbefales ikke å bruke dette legemidlet sammen med andre biologiske legemidler.

#### GCA-pasienter

Monoterapi med tocilizumab bør ikke brukes til behandling av akutt tilbakefall siden effekten av dette ikke er fastslått. Glukokortikoider bør gis i henhold til medisinsk vurdering og retningslinjer.

#### sJIA-pasienter

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

#### *Polysorbater*

Dette legemidlet inneholder 0,27 mg polysorbat 80 i hver 162 mg/0,9 ml ferdigfylte penn. Dette tilsvarer 0,3 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Dette skal tas i betraktning hos pasienter med kjente allergier.

## **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 eksponeringen for metotreksat.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser med samtidig bruk av metotreksat, NSAIDs eller kortikosteroider, viste ingen påvirkning på clearance for tocilizumab hos RA-pasienter. Hos GCA-pasienter ble det ikke observert effekt av kumulativ kortikosteroiddose på eksponering for tocilizumab.

Ekspresjon av hepatiske CYP450-enzymmer hemmes av cytokiner, slik som IL-6, som stimulerer kronisk inflammasjon. Ekspresjon av CYP450 kan derfor reverseres ved introduksjon av potent cytokinhemmende behandling, slik som tocilizumab.

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

I en studie med RA-pasienter ble nivåene for simvastatin (CYP3A4) redusert med 57 % én uke etter en enkeltdose tocilizumab til nivået tilsvarende, eller litt høyere enn det som var observert hos friske personer.

Ved oppstart eller seponering av behandling med tocilizumab, skal pasienter som bruker 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) overvåkes, da doseøkning kan bli nødvendig for å opprettholde 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 i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandlingen.

##### Graviditet

Det foreligger 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.

Tuyory bør 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 Tuyory 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**

Tuyory har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, f.eks. svimmelhet (se pkt. 4.8).

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen kommer fra 4510 pasienter eksponert for tocilizumab i kliniske studier. Flesteparten av disse pasientene deltok i RA-studier hos voksne ( $n = 4\ 009$ ), mens de resterende erfaringene kommer fra GCA-studier ( $n = 149$ ), pJIA-studier ( $n = 240$ ) og sJIA-studier ( $n = 112$ ). Sikkerhetsprofilen til tocilizumab på tvers av disse indikasjonene forblir tilsvarende og uddifferensiert.

De hyppigst rapporterte bivirkningene var øvre luftveisinfeksjoner, nasofaryngitt, hodepine, hypertensjon og økt ALAT.

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

##### Bivirkningstabell

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 i henhold til 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 ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og

frekvens ikke kjent (kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Liste over bivirkninger som oppstod hos pasienter behandlet med tocilizumab

MedDRA organklassesyst em	Frekvenskategorier med foretrukne termer				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveis- infeksjoner	Cellulitt, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulitt		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni, Nøytropeni, Hypofibrino genemi			
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaksi (dødelig) <sup>1, 2, 3</sup>	
Endokrine sykdommer			Hypo- tyreoidisme		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperkolest erolemi*		Hypertriglyse ridemi		
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, Svimmelhet			
Øyesykdommer		Konjunktivit t			
Karsykdommer		Hypertensjo n			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, Dyspné			
Gastrointestinale sykdommer		Abdominale smerter, Munnulceras jon, Gastritt	Stomatitt, Magesår		
Sykdommer i lever og galleveier				Legemiddel- indusert leverskade, Hepatitt, Gulsott	Leversvikt
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, Pruritus, Urtikaria		Stevens- Johnson syndrom <sup>3</sup>	
Sykdommer i nyre og urinveier			Nefrolitt		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet	Perifert ødem, Overfølsom hetsreaksjon			

MedDRA organklassesystem	Frekvenskategorier med foretrukne termer				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Undersøkelser		Økte levertransaminaser, Vektøkning, Forhøyet totalbilirubin *			

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

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

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

<sup>3</sup> Denne bivirkningen ble identifisert gjennom overvåking 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.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger (subkutan bruk)

#### *RA-pasienter*

Sikkerheten av subkutan tocilizumab ved RA inkluderer en dobbelt-blind, kontrollert multisenterstudie, SC-I. SC-I var en non-inferioritets-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av 162 mg administrert hver uke versus 8 mg/kg intravenøst, hos 1 262 pasienter med RA. Alle pasientene fikk bakgrunnsbehandling med ikke-biologiske DMARDs. Sikkerhet og immunogenisitet observert for tocilizumab administrert subkutan var i overensstemmelse med kjent sikkerhetsprofil for intravenøs tocilizumab, og ingen nye eller uventede bivirkninger ble observert (se tabell 1). En høyere frekvens av reaksjoner på injeksjonsstedet ble observert i de subkutane armene sammenlignet med subkutane injeksjoner av placebo i de intravenøse armene.

#### *Reaksjoner på administrasjonsstedet*

I løpet av den 6-måneders kontrollperioden i SC-I, var frekvensen av reaksjoner på injeksjonsstedet på henholdsvis 10,1 % (64/631) og 2,4 % (15/631) for ukentlige injeksjoner av subkutan tocilizumab og subkutan placebo (intravenøs gruppe). Disse reaksjonene på injeksjonsstedet (inkludert erytem, pruritus, smerter og hematom) var av mild til moderat alvorlighetsgrad. De fleste ble bedre uten behandling, og seponering av behandlingen var ikke nødvendig.

#### *Nøytrofiler*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 6-måneders, kontrollerte, kliniske tocilizumab-studien SC-I, oppstod det reduksjon i antall nøytrofile til under  $1 \times 10^9$ /liter hos 2,9 % av pasientene ved subkutan ukentlig dose.

Det var ingen klar sammenheng mellom reduksjon i nøytrofiler til under  $1 \times 10^9$ /liter og forekomsten av alvorlige infeksjoner.

#### *Blodplater*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 6-måneders kliniske tocilizumab-studien SC-I, hadde ingen av pasientene på subkutan ukentlig dose en reduksjon i blodplater til  $\leq 50 \times 10^3$ /mikroliter.

#### *Økning av levertransaminaser*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 6-måneders kontrollerte kliniske tocilizumab-studien SC-I, forekom økning av ALAT og ASAT  $\geq 3 \times$  ULN hos henholdsvis 6,5 % og 1,4 % av pasientene på subkutan ukentlig dose.

#### *Lipidparametere*

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 6-måneders kontrollerte kliniske tocilizumab-studien SC-I, opplevde 19 % av pasientene en vedvarende økning i totalkolesterol

> 6,2 mmol/l (240 mg/dl), med 9 % som opplevde en vedvarende økning i LDL til  $\geq 4,1$  mmol/l (160 mg/dl) på subkutan ukentlig dose.

#### sJIA-pasienter

Sikkerhetsprofilen til subkutan tocilizumab ble evaluert hos 51 pediatriske pasienter (i alderen 1 til 17 år) med sJIA. Generelt var bivirkningene hos pasienter med sJIA av lignende type som det som er sett hos RA-pasienter (se pkt. 4.8).

#### Infeksjoner

Forekomsten av infeksjoner hos sJIA-pasienter behandlet med subkutan tocilizumab var sammenlignbar med den som er sett hos sJIA-pasienter behandlet med intravenøs tocilizumab.

#### Reaksjoner på injeksjonsstedet

I studien med subkutan administrering (WA28118), opplevde totalt 41,2 % (21 av 51) av sJIA-pasientene reaksjoner på injeksjonsstedet med subkutan tocilizumab. De vanligste reaksjonene på injeksjonsstedet var erytem, pruritus, smerte og hevelse. Flesteparten av de rapporterte reaksjonene på injeksjonsstedet var grad 1-hendelser. Alle de rapporterte reaksjonene var ikke- alvorlige. Ingen av reaksjonene krevde seponering eller avbrudd i behandlingen.

#### Unormale laboratorieprøver

I den 52 uker lange åpne studien med subkutan administrering (WA28118), forekom reduksjon i nøytrofilitall til under  $1 \times 10^9$ /liter hos 23,5 % av pasientene behandlet med subkutan tocilizumab. Reduksjoner i platetall til under  $100 \times 10^3$ /mikroliter forekom hos 2 % av pasientene behandlet med subkutan tocilizumab. En økning av ALAT eller ASAT til  $\geq 3 \times$  ULN forekom hos henholdsvis 9,8 % og 4,0 % av pasientene behandlet med subkutan tocilizumab.

#### Lipidparametere

I løpet av den 52 uker lange åpne studien med subkutan administrering (WA28118), opplevde henholdsvis 23,4 % og 35,4 % av pasientene en økning fra baseline av LDL-kolesterol til  $\geq 130$  mg/dl og totalkolesterol til  $\geq 200$  mg/dl når som helst under behandlingen.

#### pJIA-pasienter

Sikkerhetsprofilen til subkutan tocilizumab ble også evaluert hos 52 pediatriske pasienter med pJIA. Den totale pasienteksposeringen for tocilizumab i pJIA-populasjonen med alle som ble eksponert var 184,4 pasientår for intravenøs og 50,4 pasientår for subkutan tocilizumab. Generelt var den observerte sikkerhetsprofilen hos pasienter med pJIA tilsvarende den kjente sikkerhetsprofilen for tocilizumab, med unntak av reaksjoner på injeksjonsstedet (se tabell 1). Reaksjoner på injeksjonsstedet etter subkutane injeksjoner forekom hyppigere blant pJIA-pasientene sammenlignet med voksne RA-pasienter.

#### Infeksjoner

I studien med subkutan tocilizumab, var forekomsten av infeksjoner hos pJIA-pasienter behandlet med subkutan tocilizumab sammenlignbar med den som er sett hos pJIA-pasienter behandlet med intravenøs tocilizumab.

#### Reaksjoner på injeksjonsstedet

Totalt 28,8 % (15 av 52) av pJIA-pasientene opplevde reaksjoner på injeksjonsstedet etter subkutan tocilizumab. Disse reaksjonene oppsto hos 44 % av pasientene  $\geq 30$  kg sammenlignet med 14,8 % av pasientene under 30 kg. De vanligste reaksjonene på injeksjonsstedet var erytem, hevelse, hematom, smerte og pruritus. Alle rapporterte reaksjoner på injeksjonsstedet var ikke- alvorlige hendelser av grad 1. Ingen av reaksjonene krevde seponering eller avbrudd i behandlingen.

#### Unormale laboratorieprøver

Under rutinemessig laboratorieovervåking av populasjonen med alle som ble eksponert for tocilizumab, forekom en reduksjon i antall nøytrofile til under  $1 \times 10^9$ /liter hos 15,4 % av pasientene behandlet med subkutan tocilizumab. Økning av ALAT eller ASAT  $\geq 3 \times$  ULN forekom hos

henholdsvis 9,6 % og 3,8 % av pasientene behandlet med subkutan tocilizumab. Ingen pasienter behandlet med subkutan tocilizumab opplevde reduksjon av platetallet til  $\leq 50 \times 10^3$ /mikroliter.

#### Lipidparametere

Når som helst i løpet av studien med subkutan administrering, opplevde henholdsvis 14,3 % og 12,8 % av pasientene en økning fra baseline i LDL-kolesterol til  $\geq 130$  mg/dl og totalkolesterol til  $\geq 200$  mg/dl.

#### GCA-pasienter

Sikkerheten av subkutan tocilizumab har blitt undersøkt i en fase III-studie (WA28119) med 251 GCA-pasienter. Den totale varigheten i pasientår hos populasjonen som ble eksponert for tocilizumab var 138,5 pasientår i løpet av den 12-måneders lange dobbeltblinde, placebokontrollerte fasen av studien. Den samlede sikkerhetsprofilen som ble observert for behandlingsgruppene var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til tocilizumab (se tabell 1).

#### Infeksjoner

Hyppigheten av infeksjon/ alvorlig infeksjon var balansert mellom gruppen som fikk tocilizumab ukentlig (200,2/9,7 hendelser per 100 pasientår) versus gruppen som fikk placebo pluss 26 ukers nedtrapping av prednison (156,0/4,2 hendelser per 100 pasientår) og gruppen som fikk placebo pluss 52 ukers nedtrapping (210,2/12,5 hendelser per 100 pasientår).

#### Reaksjoner på injeksjonsstedet

I gruppen som fikk tocilizumab subkutant ukentlig, var det totalt 6 % (6/100) av pasientene som rapporterte om reaksjoner på administrasjonsstedet. Ingen av reaksjonene på administrasjonsstedet ble rapportert som alvorlig bivirkning eller krevde seponering av behandlingen.

#### Nøytrofiler

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders kontrollerte kliniske tocilizumab-studien, oppstod det reduksjon i antall nøytrofile til under  $1 \times 10^9$ /liter hos 4 % av pasientene som fikk tocilizumab subkutant ukentlig. Dette ble ikke observert i de to placebogruppene med nedtrapping av prednison.

#### Blodplater

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders kontrollerte kliniske tocilizumab-studien, var det én pasient (1 %, 1/100) i gruppen som fikk tocilizumab subkutant ukentlig som hadde en enkelt forbigående hendelse med reduksjon i blodplater til  $< 100 \times 10^3$ /mikroliter uten at det var tilknyttet en blødningshendelse. Det ble ikke observert reduksjon i blodplater under  $100 \times 10^3$ /mikroliter i de to placebogruppene med nedtrapping av prednison.

#### Økning av levertransaminaser

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders kontrollerte kliniske tocilizumab-studien, forekom økning av ALAT  $\geq 3 \times$  ULN hos 3 % av pasientene i gruppen som fikk tocilizumab subkutant ukentlig, sammenlignet med 2 % i gruppen som fikk placebo pluss 52 ukers nedtrapping av prednison og ingen i gruppen som fikk placebo pluss 26 ukers nedtrapping av prednison. Det forekom en økning av ASAT  $> 3$  ULN hos 1 % av pasientene i gruppen som fikk tocilizumab subkutant ukentlig, sammenlignet med ingen pasienter i de to placebogruppene med nedtrapping av prednison.

#### Lipidparametere

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders kontrollerte kliniske tocilizumab-studien, opplevde 34 % av pasientene en vedvarende økning i totalkolesterol  $> 6,2$  mmol/l (240 mg/dl), med 15 % som opplevde en vedvarende økning i LDL til  $\geq 4,1$  mmol/l (160 mg/dl) i gruppen som fikk tocilizumab subkutant ukentlig.

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger (intravenøs bruk)

### *RA-pasienter*

Sikkerhetsdata for tocilizumab har blitt undersøkt i 5 dobbeltblinde kontrollerte fase III studier og deres forlengelsesperioder (se pkt. 5.1).

*Kontrollpopulasjonen* omfatter alle pasienter fra de dobbeltblinde fasene av hver hovedstudie fra randomisering og fram til enten første endring i behandlingsregimet eller til det har gått to år. Kontrollperioden var 6 måneder i de fire studiene og i opptil 2 år i én studie. I de dobbeltblindede studiene fikk 774 pasienter tocilizumab 4 mg/kg i kombinasjon med metotreksat, 1870 pasienter fikk tocilizumab 8 mg/kg i kombinasjon med metotreksat eller andre DMARDs og 288 pasienter fikk tocilizumab 8 mg/kg som monoterapi.

*Eksponeeringspopulasjonen* inkluderer alle pasienter som fikk minst én dose tocilizumab enten i den dobbeltblinde kontrollperioden eller i den åpne forlengelsesfasen av studiene. Av de 4 009 pasientene i denne populasjonen, fikk 3 577 pasienter behandling i minst 6 måneder, 3 296 i minst 1 år, 2 806 fikk behandling i minst 2 år og 1 222 i 3 år.

### *Infeksjoner*

I de 6-måneders kontrollerte studiene var hyppigheten av alle 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 monoterapistudien, 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 kan forekomme sammen med 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 også 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.

### *Gastrointestinal perforasjon*

I løpet av de kontrollerte 6-måneders kliniske studiene, var den totale raten av gastrointestinale perforasjoner 0,26 tilfeller per 100 pasientår med tocilizumab-behandling. I populasjonen for langtidseksponering var den totale raten av gastrointestinale perforasjoner 0,28 tilfeller per 100 pasientår. Rapporter om gastrointestinale perforasjoner fra behandling 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 4 009 pasienter, 0,2 %) var flere ganger høyere med dosering 4 mg/kg sammenlignet med dosering 8 mg/kg. Klinisk signifikante overfølsomhetsreaksjoner som var forbundet med tocilizumab, og som nødvendiggjorde behandlingsstans, ble rapportert hos totalt 56 av 4 009 pasienter (1,4 %) behandlet 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 intravenøs behandling med tocilizumab (se pkt. 4.4).

#### Nøytrofiler

I de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod reduksjon i antall nøytrofile  $< 1 \times 10^9$ /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  $< 1 \times 10^9$ /liter gjorde det innen 8 uker etter behandlingsstart. Reduksjon til  $< 0,5 \times 10^9$ /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 konsekvent med det som var sett i den 6-måneders kontrollerte kliniske studien.

#### Blodplater

I de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod det reduksjon i platetall til  $< 100 \times 10^3$ /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 den 6-måneders klinisk kontrollerte studien.

Svært sjeldne tilfeller av pancytopeni er rapportert etter markedsføring.

#### Økning av levertransaminaser

I løpet av de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod det forbigående forhøyelser av ALAT/ASAT  $> 3 \times$  øvre normalverdi (ULN) 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 (ULN) 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. Totalt 5,8 % av pasientene fikk forhøyede verdier av 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 den 6-måneders klinisk kontrollerte studien.

#### Lipidparametere

I de kontrollerte 6-måneders studiene, ble økning av lipidparametere som total kolesterol, triglyserider, LDL-kolesterol og/eller HDL-kolesterol ofte observert. Ved rutineovervåking fikk ca. 24 % av pasientene som fikk tocilizumab i kliniske studier påvist vedvarende økning i total kolesterol

≥ 6,2 mmol/l, mens 15 % opplevde en vedvarende økning i LDL til ≥ 4,1 mmol/l. Forhøyede lipidparametere 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.

#### Hudreaksjoner

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

#### Immunogenisitet

Anti-tocilizumab-antistoffer kan utvikles under behandling med tocilizumab. Korrelasjon mellom antistoffutvikling og klinisk respons eller bivirkninger kan forekomme.

#### 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 administrert intravenøst. Ingen bivirkninger ble observert.

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, interleukinhemmere, ATC-kode: L04A C07

Tuyory 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 binder spesifikt til både løselige og membranbundne IL-6-reseptorer (sIL-6R og mIL-6R). Det er vist at tocilizumab hemmer sIL-6R- og mIL-6R-mediert signalisering. IL-6 er et pleiotropisk proinflammatorisk cytokin som produseres av en rekke cellyper, 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 neoplasi.

#### Farmakodynamiske effekter

I kliniske RA-studier 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 i overensstemmelse med effekten på akutfase-reaktanter. Økning i hemoglobinnivå er sett. Dette skyldes at tocilizumab reduserer IL-6-drevne effekter på hepcidinproduksjon som øker tilgjengeligheten av jern. Hos behandlede pasienter ble det sett

reduksjon i CRP-nivå til normalverdier så tidlig som i uke 2. Reduksjonen ble opprettholdt mens behandlingen pågikk.

I den kliniske GCA-studien WA28119 ble det observert tilsvarende rask reduksjon av CRP og SR, samtidig med en liten økning i gjennomsnittlig konsentrasjon av korpuskulært hemoglobin. Hos friske frivillige som ble gitt tocilizumab i doser fra 2 til 28 mg/kg intravenøst og 81 til 162 mg subkutan, avtok absolutt nøytrofiltall til sitt laveste nivå 2 til 5 dager etter administrering. Deretter økte antall nøytrofile i et doseavhengig forhold tilbake til baseline.

Pasienter med RA og GCA viste en tilsvarende (sammenlignet med friske frivillige) reduksjon av absolutt nøytrofiltall etter administrering av tocilizumab (se pkt. 4.8).

#### Subkutan bruk *RA-pasienter*

##### Klinisk effekt

Effekten av tocilizumab administrert subkutan ved lindring av tegn og symptomer på RA og radiografisk respons, ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte multisenterstudier. For studie I (SC-I) var pasientene nødt til å være > 18 år med moderat til alvorlig aktiv RA diagnostisert i henhold til ACR-kriterier, og som hadde minst 4 ømme og 4 hovne ledd ved baseline. Alle pasientene fikk bakgrunnsbehandling med ikke-biologiske DMARD(s). For studie II (SC-II), var pasientene nødt til å være > 18 år med moderat til alvorlig aktiv RA diagnostisert i henhold til ACR-kriterier, og som hadde minst 8 ømme og 6 hovne ledd ved baseline.

Å bytte fra 8 mg/kg intravenøst én gang hver 4. uke til 162 mg subkutan hver uke vil endre eksponeringen hos pasienten. Utstrekningen varierer med pasientens kroppsvekt (økning hos pasienter med lett kroppsvekt og reduksjon hos pasienter med tung kroppsvekt), men klinisk utfall er sammenlignbart med det som er observert hos pasienter behandlet intravenøst.

##### Klinisk respons

Studie SC-I evaluerte pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA som hadde en utilstrekkelig klinisk respons på eksisterende revmatologisk behandling, inkludert en eller flere DMARDs, der ca. 20 % hadde en historie med utilstrekkelig respons på minst én TNF-hemmer. I SC-I ble 1 262 pasienter randomisert 1:1 til å få tocilizumab 162 mg subkutan hver uke eller tocilizumab 8 mg/kg intravenøst hver fjerde uke i kombinasjon med ikke-biologiske DMARD(s). Det primære endepunktet i studien var forskjellen i andel pasienter som oppnådde en ACR 20-respons ved uke 24. Resultatene fra studie SC-I er vist i tabell 2.

Tabell 2. ACR-respons i studie SC-I (% av pasientene) ved uke 24

	SC-I <sup>a</sup>	
	TCZ subkutan 162 mg hver uke + DMARD n = 558	TCZ intravenøst 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR 20 uke 24	69,4 %	73,4 %
Vektet forskjell (95 % KI)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR 50 uke 24	47,0 %	48,6 %
Vektet forskjell (95 % KI)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR 70 uke 24	24,0 %	27,9 %
Vektet forskjell (95 % KI)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

DMARD = sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler

TCZ = tocilizumab

<sup>a</sup> = Per protokollpopulasjon

Pasientene i studie SC-I hadde en gjennomsnittlig DAS28 (Disease Activity Score) ved baseline på 6,6 og 6,7 i henholdsvis subkutane og intravenøse armer. Ved uke 24 ble en signifikant reduksjon i

DAS28 fra baseline (gjennomsnittlig forbedring) på 3,5 observert for begge behandlingsgruppene, og en tilsvarende andel av pasientene hadde oppnådd DAS28 klinisk remisjon (DAS28 < 2,6) i subkutane (38,4 %) og intravenøse (36,9 %) armer.

### Radiografisk respons

Radiografisk respons på subkutant administrert tocilizumab ble undersøkt i en dobbeltblind, kontrollert multisenterstudie hos pasienter med aktiv RA (SC-II). Studie SC-II evaluerte pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA som hadde utilstrekkelig klinisk respons på eksisterende revmatologisk behandling, inkludert en eller flere DMARDs hvor ca. 20 % hadde en historie med utilstrekkelig respons på minst én TNF-hemmer. Pasientene måtte være > 18 år med aktiv RA diagnostisert i henhold til ACR-kriterier som hadde minst 8 ømme og 6 hovne ledd ved baseline. I SC-II ble 656 pasienter randomisert 2:1 til tocilizumab 162 mg subkutant annenhver uke eller placebo i kombinasjon med ikke-biologiske DMARDs.

I studie SC-II ble hemming av strukturelle leddskader vurdert radiografisk og uttrykt som endring fra baseline etter mTSS (van der Heijde modifisert gjennomsnittlig total Sharpscore). Ved uke 24 ble hemming av strukturell skade vist med signifikant mindre radiografisk progresjon hos pasienter som fikk tocilizumab subkutant sammenlignet med placebo (gjennomsnittlig mTSS på 0,62 vs. 1,23,  $p = 0,0149$  (van Elteren)). Disse resultatene er i samsvar med det som ble observert hos pasienter behandlet med intravenøs tocilizumab.

Ved uke 24 i studie SC-II, var ACR 20 på 60,9 %, ACR 50 på 39,8 % og ACR 70 på 19,7 % for pasienter behandlet med tocilizumab subkutant annenhver uke versus placebo hvor ACR 20 var på 31,5 %, ACR 50 på 12,3 % og ACR 70 på 5,0 %. Pasientene hadde gjennomsnittlig DAS28 ved baseline på 6,7 i subkutan- og 6,6 i placebo-armene. I uke 24 ble en betydelig reduksjon i DAS28 fra baseline observert, 3,1 i subkutan- og 1,7 i placebo-armen, og for DAS28 < 2,6, ble 32,0 % observert i subkutan- og 4,0 % i placebo-armen.

### Helserelaterte effekter og livskvalitet

I studie SC-I var gjennomsnittlig reduksjon i HAQ-DI fra baseline til uke 24 på 0,6 i både subkutane og intravenøse armer. Andelen pasienter som oppnådde en klinisk relevant bedring i HAQ-DI ved uke 24 (endring fra baseline på  $\geq 0,3$  enheter) var også sammenlignbar for subkutane (65,2 %) versus intravenøse (67,4 %) armer, med en vektet forskjell i andelen på -2,3 % (95 % KI -8,1, 3,4). Gjennomsnittlig endring av SF-36 fra baseline ved uke 24 var score for den mentale komponenten 6,22 for den subkutane armen og 6,54 for den intravenøse armen. For den fysiske komponenten var også score lik med 9,49 for den subkutane armen og 9,65 for den intravenøse armen.

I studie SC-II var gjennomsnittlig reduksjon i HAQ-DI fra baseline til uke 24 signifikant større for pasienter behandlet med tocilizumab subkutant annenhver uke (0,4) versus placebo (0,3). Andelen pasienter som oppnådde en klinisk relevant bedring i HAQ-DI ved uke 24 (endring fra baseline på  $\geq 0,3$  enheter) var høyere for subkutan behandling annenhver uke (58 %) versus placebo (46,8 %). SF-36 (gjennomsnittlig endring i psykiske og fysiske komponentskår) var signifikant større for gruppen med tocilizumab subkutant (6,5 og 5,3) versus placebo (3,8 og 2,9).

### Subkutan bruk

#### *sJIA-pasienter*

### Klinisk effekt

Det ble utført en 52 ukers åpen multisenterstudie på farmakokinetikk/farmakodynamikk og sikkerhet (WA28118) hos pediatriske pasienter med sJIA i alderen 1 til 17 år, for å bestemme en subkutan dose med tocilizumab som oppnådde sammenlignbar farmakokinetikk/farmakodynamikk og sikkerhetsprofil som det intravenøse behandlingsregimet.

Kvalifiserte pasienter fikk tocilizumab dosert i henhold til kroppsvekt, der pasienter som veide  $\geq 30$  kg ( $n = 26$ ) fikk 162 mg tocilizumab hver uke, og pasienter som veide under 30 kg ( $n = 25$ ) fikk 162 mg tocilizumab hver 10. dag ( $n = 8$ ) eller hver 2. uke ( $n = 17$ ) i 52 uker. Av disse 51 pasientene var 26

(51 %) naive for behandling, og 25 (49 %) hadde fått tocilizumab intravenøst og byttet til tocilizumab subkutant ved baseline.

Eksplorative effektresultater viste at tocilizumab subkutant forbedret alle undersøkte effektparametre, inkludert juvenil artritt sykdomsaktivitet-skår (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS)-71 for tocilizumabnaive pasienter som byttet fra intravenøs til subkutan behandling i løpet av hele studien for pasienter i begge kroppsvektgruppene (under 30 kg og  $\geq$  30 kg).

#### Subkutan bruk *pJIA-pasienter*

##### Klinisk effekt

Det ble utført en 52 ukers åpen multisenterstudie på farmakokinetikk/farmakodynamikk og sikkerhet hos pediatriske pasienter med pJIA i alderen 1 til 17 år, for å bestemme en subkutan dose med tocilizumab som oppnådde sammenlignbar farmakokinetikk/farmakodynamikk og sikkerhetsprofil som det intravenøse behandlingsregimet.

Kvalifiserte pasientene fikk tocilizumab dosert i henhold til kroppsvekt, der pasienter som veide  $\geq$  30 kg (n = 25) fikk 162 mg tocilizumab annenhver uke, og pasienter som veide under 30 kg (n = 27) fikk 162 mg tocilizumab hver tredje uke, i 52 uker. Av disse 52 pasientene var 37 (71 %) behandlingsnaive, og 15 pasienter (29 %) hadde fått intravenøs og byttet til subkutan behandling ved baseline.

Subkutan dosering av tocilizumab med henholdsvis 162 mg hver tredje uke for pasienter som veier under 30 kg og 162 mg annenhver uke for pasienter som veier  $\geq$  30 kg, viser en farmakokinetisk eksponering og farmakodynamisk respons som støtter effekt- og sikkerhetsresultater tilsvarende det som er vist med de godkjente doseringene med intravenøs tocilizumab ved pJIA.

Eksplorative effektresultater viste at tocilizumab subkutant forbedret median juvenil artritt sykdomsaktivitet-skår (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS)-71 for behandlingsnaive pasienter og opprettholdt median JADAS-71 gjennom hele studien for pasienter som byttet fra intravenøs til subkutan behandling, for pasienter i begge kroppsvektgrupper (under 30 kg og  $\geq$  30 kg).

#### Subkutan bruk *GCA-pasienter*

##### Klinisk effekt

Studie WA28119 var en randomisert, multisenter, dobbeltblind, placebokontrollert fase III overlegenhetsstudie, utført for å vurdere effekt og sikkerhet av tocilizumab hos pasienter med GCA.

To hundre og femti-én (251) pasienter med nyoppstått eller tilbakevendende GCA ble inkludert og tildelt én av fire behandlingsarmer. Studien bestod av en 52-ukers blindet periode (del 1), etterfulgt av en 104-ukers åpen forlengelse (del 2). Hensikten med del 2 var å beskrive langtidssikkerheten og vedvarende effekt etter 52 ukers behandling med tocilizumab, undersøke tilbakefallsfrekvens og behovet for behandling utover 52 uker, samt å få innsikt i den potensielle langsiktige steroidsparende effekten av legemidlet.

To subkutane doser med tocilizumab (162 mg ukentlig og 162 mg annenhver uke) ble sammenlignet med to ulike placebo-kontrollgrupper randomisert 2:1:1:1.

Alle pasientene fikk bakgrunnsbehandling med glukokortikoider (prednison). Begge gruppene som ble behandlet med tocilizumab og én av placebogruppene fulgte en forhåndsbestemt nedtrappingsplan for prednison som gikk over 26 uker. Den andre placebogruppen fulgte en forhåndsbestemt nedtrappingsplan for prednison som gikk over 52 uker, satt opp for å passe med standard praksis.

Varigheten av behandling med glukokortikoider under screening og før tocilizumab (eller placebo) ble initiert, var tilsvarende i alle 4 behandlingsgruppene (se tabell 3).

Tabell 3. Varighet av behandling med kortikosteroid under screening i studie WA28119

	<b>Placebo + 26 uker nedtrapping av prednison n = 50</b>	<b>Placebo + 52 uker nedtrapping av prednison n = 51</b>	<b>Tocilizumab 162 mg s.c. ukentlig + 26 uker nedtrapping av prednison n = 100</b>	<b>Tocilizumab 162 mg s.c. annenhver uke + 26 uker nedtrapping av prednison n = 49</b>
<b>Varighet (dager)</b>				
Gjennomsnitt (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Median	42,0	41,0	41,0	42,0
Min-Maks	6-63	12-82	1-87	9-87

s.c. = subkutant

Det primære effektmålet, som ble vurdert ut fra andel pasienter som oppnådde stereoidfri, vedvarende remisjon ved uke 52 på tocilizumab pluss 26 ukers nedtrapping av prednison, sammenlignet med placebo pluss 26 ukers nedtrapping av prednison, ble oppfylt (tabell 4).

Det viktigste sekundære effektmålet, som også var basert på andel pasienter som oppnådde vedvarende remisjon ved uke 52, sammenlignet tocilizumab pluss 26 ukers nedtrapping av prednison med placebo pluss 52 ukers nedtrapping av prednison, ble også oppfylt (tabell 4).

Statistisk signifikant forbedring av behandlingseffekt i form av vedvarende remisjon uten steroider ved uke 52, ble vist ved behandling med tocilizumab pluss 26 ukers nedtrapping av prednison, sammenlignet med placebo pluss 26 ukers nedtrapping av prednison og placebo pluss 52 ukers nedtrapping av prednison.

Prosentandelen pasienter som oppnådde vedvarende remisjon ved uke 52 er vist i tabell 4.

#### Sekundære endepunkter

Evaluering av tid til første oppbluss av GCA viste en signifikant lavere risiko for oppbluss hos gruppen som fikk tocilizumab subkutant ukentlig sammenlignet med gruppen som fikk placebo pluss 26 ukers nedtrapping av prednison og gruppen som fikk placebo pluss 52 ukers nedtrapping av prednison og for gruppen som fikk tocilizumab subkutant annenhver uke, sammenlignet med gruppen som fikk placebo pluss 26 uker med prednison (sammenlignet på signifikansnivå 0,01). Gruppen som fikk tocilizumab subkutant ukentlig viste en klinisk betydningsfull reduksjon i risiko for oppbluss sammenlignet med gruppen som fikk placebo pluss 26 uker med prednison hos pasienter som gikk inn i studien med tilbakevendende GCA, samt de med nyoppstartet sykdom (tabell 4).

#### Akkumulerte doser av glukokortikoider

Den kumulative dosen prednison ved uke 52 var signifikant lavere i de to gruppene som fikk tocilizumab sammenlignet med de to placebogruppene (tabell 4). I en separat analyse av pasientene som fikk prednison i tillegg for å behandle oppbluss av GCA i løpet av de første 52 ukene, var det stor variasjon i mengde kumulativ prednison. Mediandosen hos pasienter som fikk tillegg av prednison i gruppen som fikk tocilizumab ukentlig og annenhver uke var henholdsvis 3 129,75 mg og 3 847 mg. Begge var betydelig lavere enn i gruppene som fikk placebo pluss 26 uker og placebo pluss 52 uker nedtrapping av prednison, henholdsvis 4 023,5 mg og 5 389,5 mg.

Tabell 4. Effektresultater fra studie WA28119

	Placebo + 26 uker nedtrapping av prednison n = 50	Placebo + 52 uker nedtrapping av prednison n = 51	Tocilizumab 162 mg s.c. ukentlig + 26 uker nedtrapping av prednison n = 100	Tocilizumab 162 mg s.c. annenhver uke + 26 uker nedtrapping av prednison = 49
<b>Primært endepunkt</b>				
****Vedvarende remisjon (tocilizumab-grupper versus placebo+26)				
Respondere ved uke 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Ujustert differanse i proporsjonene (99,5 % KI)	N/A	N/A	42 %* (18,00, 66,00)	39,06 %* (12,46, 65,66)
<b>Sentralt sekundært endepunkt</b>				
Vedvarende remisjon (tocilizumab-grupper versus placebo+52)				
Respondere ved uke 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Ujustert differanse i proporsjonene (99,5 % KI)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89, 58,81)	35,41 %* * (10,41, 60,41)
<b>Andre sekundære endepunkter</b>				
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (tocilizumab-grupper versus placebo+26) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (pasienter med tilbakefall; tocilizumab-grupper versus placebo+52) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,39** (0,18, 0,82)	0,48 (0,20, 1,16)
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (pasienter med tilbakefall; tocilizumab-grupper versus placebo +26) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09,0,61)	0,42 (0,14, 1,28)
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (pasienter med nyoppstått sykdom, tocilizumab-grupper versus placebo +52) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,36 (0,13, 1,00)	0,67 (0,21,2,10 )
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (pasienter med nyoppstått sykdom, tocilizumab-grupper versus placebo +26) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09, 0,70)	0,20*** (0,05, 0,76)
Tid til første GCA-oppbluss <sup>1</sup> (pasienter med nyoppstått sykdom, tocilizumab-grupper versus placebo +52) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,44 (0,14, 1,32)	0,35 (0,09, 1,42)
<i>Kumulative glukokortikoid-doser (mg)</i> <i>median ved uke 52 (tocilizumab-grupper</i> <i>versus placebo+26<sup>2</sup>)</i>	3 296,00	N/A	1 862,00*	1 862,00*
<i>median ved uke 52 (tocilizumab-grupper</i> <i>versus placebo +52<sup>2</sup>)</i>	N/A	3 817,50	1 862,00*	1 862,00*
<b>Eksplorative endepunkter</b>				
Årlig frekvens for tilbakefall, uke 52 <sup>§</sup> Gjennomsnitt (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

\*  $p < 0,0001$

\*\*  $p < 0,005$  (terskel for signifikans for primære og sentrale sekundære tester for superioritet)

\*\*\* Beskrivende p-verdi  $< 0,005$

\*\*\*\* Oppbluss: tilbakefall med tegn eller symptomer på GCA og/eller SR  $\geq 30$  mm/t – økning av prednison-dosen kreves

Remisjon: fravær av oppbluss og normalisering av CRP

Vedvarende remisjon: remisjon fra uke 12 til uke 52 – pasienter må følge den protokoll-definerte nedtrappingen av prednison

<sup>1</sup> analyse av tid (i dager) mellom klinisk remisjon og første oppbluss av sykdom

<sup>2</sup> p-verdier er bestemt ved bruk av Van Elteren analyse for ikke-parametriske data

§ statistiske analyser er ikke gjennomført

N/A = ikke relevant

HR = hazard ratio

KI = konfidensintervall

s.c = subkutant

### Resultater med hensyn til livskvalitet

I studie WA28119 ble SF-36-resultatene oppdelt i fysisk og mental samlet komponentscore for livskvalitet (henholdsvis *Physical Component Summary, PCS* og *Mental Component Summary, MCS*). Den gjennomsnittlige endringen i PCS fra baseline til uke 52 var høyere (viste mer forbedring) i gruppene som fikk tocilizumab ukentlig og annenhver uke [henholdsvis 4,10 og 2,76] enn i de to placebogruppene [placebo pluss 26 uker: -0,28, placebo pluss 52 uker: -1,49], selv om kun gruppen som fikk tocilizumab ukentlig pluss 26 ukers nedtrapping av prednison sammenlignet med gruppen som fikk placebo pluss 52 ukers nedtrapping av prednison (5,59, 99 % KI: 8,6, 10,32) viste en statistisk signifikant forskjell ( $p = 0,0024$ ). For MCS var den gjennomsnittlige endringen fra baseline til uke 52 i begge gruppene som fikk tocilizumab ukentlig og annenhver uke [henholdsvis 7,28, 6,12] høyere enn i gruppen som fikk placebo pluss 52 uker nedtrapping av prednison [2,84] (selv om forskjellene ikke var statistisk signifikant [ukentlig  $p = 0,0252$  for ukentlig,  $p = 0,1468$  for annenhver uke]) og tilsvarende med gruppen som fikk placebo pluss 26 uker nedtrapping av prednison [6,67].

Pasientens vurdering ("Global assessment") av sykdomsaktivitet ble vurdert på en 0-100 mm visuell analog skala (VAS). Den gjennomsnittlige endringen i pasientens globale VAS fra baseline ved uke 52 var lavere (viste større forbedring) i gruppene som fikk tocilizumab ukentlig og annenhver uke [henholdsvis -19,0, -25,3] enn i begge placebogruppene [placebo pluss 26 uker -3,4, placebo pluss 52 uker -7,2], selv om bare gruppen som fikk tocilizumab annenhver uke pluss 26 uker nedtrapping av prednison viste en statistisk signifikant forskjell sammenlignet med placebo [placebo pluss 26 uker nedtrapping  $p = 0,0059$  og placebo pluss 52 uker nedtrapping  $p = 0,0081$ ].

Endring i FACIT-fatigue fra baseline til uke 52 ble beregnet for alle grupper. De gjennomsnittlige [SD] endringsscorene var som følger: tocilizumab ukentlig pluss 26 uker 5,61 [10,115], tocilizumab annenhver uke pluss 26 uker 1,81 [8,836], placebo pluss 26 uker 0,26 [10,702] og placebo pluss 52 uker -1,63 [6,753].

Endring i EQ5D-score fra baseline til uke 52 var for tocilizumab ukentlig pluss 26 uker 0,10 [0,198], tocilizumab annenhver uke pluss 26 uker 0,05 [0,215], placebo pluss 26 uker 0,07 [0,293] og placebo pluss 52 uker -0,02 [0,159].

Høy score indikerer forbedring i både FACIT-fatigue og EQ5D.

### Intravenøs bruk

#### *RA-pasienter*

### Klinisk effekt

Effekten av tocilizumab ved lindring av tegn og symptomer på RA ble undersøkt i fem randomiserte, dobbeltblinde multisenterstudier. Studie I-V inkluderte pasienter  $\geq 18$  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. Tocilizumab 8 mg/kg ble gitt som monoterapi hver fjerde uke. Kontrollgruppen fikk ukentlig metotreksat (dositrert 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 i doser på 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-doser på 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt som blindet behandling hver fjerde uke i kombinasjon med stabil dose metotreksat (10 mg til 25 mg ukentlig).

Studie IV evaluerte 1 220 RA-pasienter med utilstrekkelig respons på eksisterende revmatologiske behandling, inkludert en eller flere DMARDs. Tocilizumab-doser på 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-doser på 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-responstrater 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 baseline. En signifikant reduksjon i DAS28 (gjennomsnittlig forbedring) på 3,1-3,4 fra baseline 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 samlet analyse av studie II, III og IV var andelen pasienter som fikk ACR 20-, 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 ( $DAS28 < 2,6$ ) 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 5. ACR respons i placebo-/metotreksat-/DMARD-kontrollerte studier (% pasienter)

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

TCZ - Tocilizumab

MT - 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 ACR 70 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 Sharpscore og dets komponenter, erosjonsscore og leddavsmalningsscore. Hemming av strukturell leddskade ble vist ved signifikant mindre radiografisk progresjon hos pasienter som fikk tocilizumab enn hos kontrollgruppen (tabell 6).

I den åpne forlengelsen av studie II, var hemmingen av progresjon av strukturell leddskade hos pasienter behandlet med tocilizumab pluss metotreksat opprettholdt i det andre året av behandlingen. Den gjennomsnittlige endringen fra baseline 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 6. Radiografiske gjennomsnittlige endringer i løpet av 52 uker i studie II

	<b>PBO + MTX (+TCZ fra uke 24) n = 393</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398</b>
"Total Sharp-Genant"-score	1,13	0,29*
Erosjonsscore	0,71	0,17*
JSNscore	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 placebo pluss metotreksatbehandlede pasienter ( $n = 290$ ) ( $p \leq 0,001$ ). 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 sammenlignet med pasienter behandlet med DMARDs. I løpet av den åpne perioden av studie II, har forbedringen i fysisk funksjon blitt vedlikeholdt i opptil 2 år. Ved uke 52 var hovedendringen i HAQ-DI på -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 tocilizumab gruppen fikk intravenøs i tocilizumab-infusjon (8 mg/kg) hver 4. uke (q4u) og subkutan placeboinjeksjon hver 2. uke (q2u). Pasienter i adalimumab-gruppen fikk en subkutan adalimumab-injeksjon (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 7).

Tabell 7. Effektr resultatet for studie VI (WA19924)

	ADA + Placebo (i.v.) n = 162	TCZ + Placebo (s.c.) n = 163	p-verdi <sup>(a)</sup>
<b>Primært endepunkt – Gjennomsnittlig forandring fra baseline til uke 24</b>			
DAS28 (justert gjennomsnitt)	-1,8	-3,3	
Forskjell i justert gjennomsnitt (95 % KI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
<b>Sekundære endepunkter – Prosentandel respondere ved uke 24<sup>(b)</sup></b>			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR 20-respons, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR 50-respons, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR 70-respons, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup> p-verdi er justert for lokalisering og varighet av RA for alle endepunkter og ytterligere baselineverdi for alle kontinuerlige endepunkter.

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

i.v. = intravenøst

s.c. = subkutant

ADA = adalimumab

TC = tocilizumab

Den samlede kliniske bivirkningsprofilen var tilsvarende 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 tilsvarende 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 forandringmønsteret i laboratorieparametre for sikkerhet (reduksjoner i nøytrofile og antall blodplater, økninger i ALAT, ASAT og lipider), men størrelsen på endringene og hyppigheten av markerte unormale funn var imidlertid større med tocilizumab sammenlignet med adalimumab. Fire (2,5 %) pasienter i tocilizumab-gruppen og to (1,2 %) pasienter i adalimumab-gruppen opplevde CTC grad 3 eller 4-reduksjoner av antall nøytrofile. Elleve (6,8 %) pasienter i tocilizumab-gruppen og fem (3,1 %) pasienter i adalimumab-gruppen opplevde ALAT-forandringer av CTC grad 2 eller høyere. Gjennomsnittlig LDL-økning fra baseline var 0,64 mmol/l (25 mg/dl) hos pasienter i tocilizumab-gruppen og 0,19 mmol/l (7 mg/dl) i adalimumab-gruppen. Sikkerhetsprofilen som ble observert i tocilizumab-gruppen var i overensstemmelse med en kjente sikkerhetsprofilen for tocilizumab, og det ble ikke observert noen nye eller uventede bivirkninger (se tabell 1).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til tocilizumab er karakterisert ved ikke-lineær eliminering, som er en kombinasjon av lineær clearance og Michaelis-Menten-eliminering. Den ikke-lineære delen av elimineringen fører til en økning i eksponering som er mer enn dose-proporsjonal. De farmakokinetiske parameterne til tocilizumab endres ikke med tiden. Da total clearance er avhengig av serumkonsentrasjoner av tocilizumab, er halveringstiden til tocilizumab også konsentrasjonsavhengig og varierer avhengig av serumkonsentrasjonsnivå. Farmakokinetiske populasjonsanalyser i

pasientpopulasjoner som hittil er undersøkt indikerer ikke noen sammenheng mellom tilsynelatende clearance og tilstedeværelse av antistoffer mot legemidlet.

### Intravenøs bruk RA-pasienter

Den farmakokinetiske profilen for tocilizumab ble etablert ved hjelp av populasjonsfarmakokinetiske analyser av en database med 3552 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 tocilizumab-dose på 8 mg/kg gitt hver 4. uke: Steady-state areal under kurven (AUC) =  $38\,000 \pm 13\,000$  time  $\times$  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  $\geq 100$  kg, var antatt gjennomsnittlig ( $\pm$  SD) steady-state AUC,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  for tocilizumab henholdsvis  $50\,000 \pm 16\,800$  mikrogram  $\times$  time/ml,  $24,4 \pm 17,5$  mikrogram/ml, og  $26 \pm 50,3$  mikrogram/ml, som er høyere enn gjennomsnittlig eksponeringsverdier for pasientpopulasjonen (dvs. uavhengig av kroppsvekt) som beskrevet ovenfor. Doseringskurven for tocilizumab flater ut ved høyere eksponering, som resulterer i mindre nytte-gevinst for hver økning i konsentrasjon, slik at klinisk meningsfulle økninger i effekt ikke ble vist for pasienter behandlet med  $> 800$  mg med tocilizumab. Doser over 800 mg per infusjon er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2).

### Distribusjon

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

### Eliminasjon

Etter intravenøs administrering gjennomgår tocilizumab bifasisk eliminasjon fra sirkulasjonen. Total clearance av tocilizumab var konsentrasjonsavhengig, og er summen av lineær og ikke-lineær clearance. Lineær clearance ble estimert som en parameter i den farmakokinetiske populasjonsanalysen og var 9,5 ml/time. Konsentrasjonsavhengig, ikke-lineær clearance spiller en viktig rolle ved lave konsentrasjoner av tocilizumab. Når den ikke-lineære clearanceveien er mettet ved høyere konsentrasjoner av tocilizumab, avgjøres clearance hovedsakelig av lineær clearance. Halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) for tocilizumab var konsentrasjonsavhengig. Ved steady-state etter dosering 8 mg/kg hver 4. uke, avtok effektiv  $t_{1/2}$  med avtagende konsentrasjon innenfor et doseringsintervall fra 18 til 6 dager.

### Linearitet

De farmakokinetiske parameterne 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.

### Subkutan bruk

Den farmakokinetiske profilen for tocilizumab ble etablert ved hjelp av farmakokinetiske populasjonsanalyser av en database med 3 552 RA-pasienter som fikk behandling med 162 mg subkutant annenhver uke, 162 mg subkutant annenhver uke, og/eller 4 eller 8 mg/kg intravenøst hver 4. uke i 24 uker.

De farmakokinetiske parameterne for tocilizumab endret seg ikke over tid. For 162 mg dose hver uke, var antatt gjennomsnittlig ( $\pm$  SD) steady-state  $AUC_{uke\ 1}$ ,  $C_{min}$  og  $C_{maks}$  for tocilizumab henholdsvis  $7970 \pm 3432$  mikrogram x time/ml,  $43,0 \pm 19,8$  mikrogram/ml, og  $49,8 \pm 21,0$  mikrogram/ml. Akkumulasjonsratio for  $AUC$ ,  $C_{min}$ , og  $C_{maks}$  var henholdsvis 6,32, 6,30 og 5,27. Steady-state ble nådd etter 12 uker for  $AUC$ ,  $C_{min}$ , og  $C_{maks}$ .

For 162 mg dose annenhver uke, var antatt gjennomsnittlig ( $\pm$  SD) steady-state  $AUC_{uke\ 2}$ ,  $C_{min}$  og  $C_{maks}$  for tocilizumab henholdsvis  $3\ 430 \pm 2\ 660$  mikrogram x time/ml,  $5,7 \pm 6,8$  mikrogram/ml, og  $13,2 \pm 8,8$  mikrogram/ml. Akkumulasjonsratio for  $AUC$ ,  $C_{min}$ , og  $C_{maks}$  var henholdsvis 2,67, 6,02, og 2,12. Steady-state ble nådd etter 12 uker for  $AUC$  og  $C_{min}$  og etter 10 uker for  $C_{maks}$ .

### Absorpsjon

Etter subkutan dosering hos RA-pasienter, var tid til maksimal serumkonsentrasjon av tocilizumab,  $t_{maks}$ , 2,8 dager. Biotilgjengelighet for subkutan formulering var 79 %.

### Eliminasjon

For subkutan administrering er konsentrasjonsavhengig tilsynelatende  $t_{1/2}$  på opptil 13 dager for 162 mg hver uke og 5 dager for 162 mg annenhver uke, hos pasienter med RA ved steady-state.

### Subkutan bruk

#### *sJIA-pasienter*

Farmakokinetikken til tocilizumab hos sJIA-pasienter ble beskrevet ved en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 140 pasienter. Disse ble behandlet med 8 mg/kg intravenøst annenhver uke (pasienter som veide  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg intravenøst annenhver uke (pasienter som veide under 30 kg), 162 mg subkutan hver uke (pasienter som veide  $\geq 30$  kg) eller 162 mg subkutan hver 10. dag eller annenhver uke (pasienter som veide under 30 kg).

Det er begrensede data vedrørende eksponering etter subkutan administrering av tocilizumab hos sJIA-pasienter under 2 år med en kroppsvekt under 10 kg.

Pasienter med sJIA må ha en kroppsvekt på minimum 10 kg når de får tocilizumab subkutan (se pkt. 4.2).

Tabell 8. Forventet gjennomsnitt  $\pm$  SD farmakokinetiske parametere ved steady-state etter subkutan dosering ved sJIA

<b>Tocilizumab farmakokinetisk parameter</b>	<b>162 mg hver uke, <math>\geq 30</math> kg</b>	<b>162 mg annenhver uke, under 30 kg</b>
$C_{maks}$ (mikrog/ml)	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
$C_{min}$ (mikrog/ml)	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
$C_{gjennomsnitt}$ (mikrog/ml)	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Akkumulering $C_{maks}$	3,66	1,88
Akkumulering $C_{min}$	4,39	3,21
Akkumulering $C_{gjennomsnitt}$ eller $AUC_{\tau}$ *	4,28	2,27

\* $\tau$  = 1 uke eller 2 uker for de to subkutane regimene

Etter subkutan dosering ble omtrent 90 % av steady-state nådd innen uke 12 både for regimet med 162 mg subkutan hver uke og annenhver uke.

### Absorpsjon

Etter subkutan dosering hos sJIA-pasienter var halveringstiden for absorpsjon ca. 2 dager. Biotilgjengeligheten for den subkutane formuleringen hos sJIA-pasienter var 95 %.

### Distribusjon

Hos pediatrike pasienter med sJIA var sentralt distribusjonsvolum 1,87 liter. Perifert distribusjonsvolum var 2,14 liter. Distribusjonsvolumet var dermed på 4,01 liter ved steady-state.

### Eliminasjon

Total clearance av tocilizumab var konsentrasjonsavhengig. Dette er summen av lineær og ikke-lineær clearance. Lineær clearance ble estimert som en parameter i den farmakokinetiske populasjonsanalysen og var 5,7 ml/time hos pediatrike pasienter med systemisk juvenil idiopatisk artritt. Etter subkutan administrering, er effektiv  $t_{1/2}$  for tocilizumab hos sJIA-pasienter opptil 14 dager under et doseringsintervall ved steady-state, både for regimet med 162 mg hver uke og annenhver uke.

### Subkutan bruk pJIA-pasienter

Farmakokinetikken til tocilizumab hos pJIA-pasienter ble beskrevet ved en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 237 pasienter som ble behandlet med 8 mg/kg intravenøst hver fjerde uke (pasienter som veide  $\geq 30$  kg), 10 mg/kg intravenøst hver fjerde uke (pasienter som veide under 30 kg), 162 mg subkutan annenhver uke (pasienter som veide  $\geq 30$  kg) eller 162 mg subkutan hver tredje uke (pasienter som veide under 30 kg).

Tabell 9. Forventet gjennomsnitt  $\pm$  SD farmakokinetiske parametere ved steady-state etter subkutan dosering ved pJIA

<b>Tocilizumab farmakokinetisk parameter</b>	<b>162 mg annenhver uke, <math>\geq 30</math> kg</b>	<b>162 mg hver tredje uke, under 30 kg</b>
$C_{maks}$ (mikrog/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
$C_{min}$ (mikrog/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
$C_{gjennomsnitt}$ (mikrog/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Akkumulering $C_{maks}$	1,72	1,32
Akkumulering $C_{min}$	3,58	2,08
Akkumulering $C_{gjennomsnitt}$ eller $AUC_{\tau}^*$	2,04	1,46

\* $\tau$  = 2 uker eller 3 uker for de to subkutane regimene

Etter intravenøs dosering ble omtrent 90 % av steady-state nådd innen uke 12 for dosering på 10 mg/kg (kroppsvekt < 30 kg) og innen uke 16 for dosering på 8 mg/kg (kroppsvekt  $\geq 30$  kg). Etter subkutan dosering ble omtrent 90 % av steady-state nådd innen uke 12 både for regimet med 162 mg subkutan annenhver uke og hver tredje uke.

### Absorpsjon

Etter subkutan dosering hos pJIA-pasienter var halveringstiden for absorpsjon ca. 2 dager. Biotilgjengeligheten for den subkutane formuleringen hos pJIA-pasienter var 96 %.

### Distribusjon

Hos pediatrike pasienter med pJIA, var sentralt distribusjonsvolum 1,97 liter. Perifert distribusjonsvolum var 2,03 liter. Distribusjonsvolumet var dermed på 4,0 liter ved steady-state.

### Eliminasjon

Farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pJIA-pasienter viste en kroppsstørrelsesrelatert innvirkning på lineær clearance. Kroppsvektbasert dosering bør derfor tas i betraktning (se tabell 9).

Etter subkutan administrering er effektiv  $t_{1/2}$  for tocilizumab hos pJIA-pasienter opptil 10 dager for pasienter < 30 kg (162 mg subkutan hver tredje uke) og opptil 7 dager for pasienter  $\geq 30$  kg (162 mg subkutan annenhver uke) under et doseringsintervall ved steady-state. Etter intravenøs administrering gjennomgår tocilizumab en bifasisk eliminering fra sirkulasjonen. Total clearance av tocilizumab er konsentrasjonsavhengig. Dette er summen av lineær og ikke-lineær clearance. Lineær clearance ble estimert som en parameter i den farmakokinetiske populasjonsanalysen og var 6,25 ml/time. Konsentrasjonsavhengig ikke-lineær clearance spiller en stor rolle ved lave

tocilizumab-konsentrasjoner. Så snart den ikke-lineære clearanceveien er mettet ved høyere tocilizumab-konsentrasjoner, er clearance hovedsakelig bestemt av lineær clearance.

### Subkutan bruk GCA-pasienter

Tocilizumabs farmakokinetikk hos GCA-pasienter ble bestemt ved hjelp av en farmakokinetisk populasjonsmodell fra et datasett med analyser sammensatt av 149 GCA-pasienter behandlet med 162 mg subkutan dose ukentlig eller 162 mg subkutan dose annenhver uke. Modellen som ble utviklet har samme struktur som den farmakokinetiske populasjonsmodellen som ble utviklet tidligere basert på data fra RA-pasienter (se tabell 10).

Tabell 10. Forventet gjennomsnitt  $\pm$  SD farmakokinetiske parametere ved steady-state etter subkutan dosering ved GCA

Subkutan		
Tocilizumab farmakokinetisk parameter	162 mg annenhver uke	162 mg ukentlig
$C_{maks}$ (mikrog/ml)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
$C_{min}$ (mikrog/ml)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{gjennomsnitt}$ (mikrog/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Akkumulering $C_{maks}$	2,18	8,88
Akkumulering $C_{min}$	5,61	9,59
Akkumulering $C_{gjennomsnitt}$ eller $AUC_{\tau}^*$	2,81	10,91

\* $\tau$  = 2 uker eller 1 uke for de to subkutane regimene

Ved dosering med tocilizumab ukentlig var steady-state-profilen nesten flat, med svært små svingninger mellom laveste og høyeste verdier, mens det var store svingninger ved dosering av tocilizumab annenhver uke. Omtrent 90 % av steady-state ( $AUC_{\tau}$ ) ble nådd i uke 14 i gruppen med dosering annenhver uke og i uke 17 i gruppen med dosering ukentlig.

Basert på nåværende karakterisering av farmakokinetikken, er 50 % høyere tocilizumab-bunnkonsentrasjoner ved steady-state observert hos denne populasjonen i forhold til gjennomsnittskonsentrasjoner i et stort datasett fra RA-populasjonen. Disse forskjellene oppstår av ukjente grunner. Farmakokinetiske forskjeller er ikke ledsaget av markante forskjeller i farmakodynamiske parametere, og den kliniske relevansen er derfor ukjent.

Hos GCA-pasienter ble det observert en høyere eksponering ved mindre kroppsvekt. Ved dosering 162 mg ukentlig, var steady-state  $C_{gjennomsnitt}$  51 % høyere hos pasienter med kroppsvekt under 60 kg sammenlignet med pasienter mellom 60 og 100 kg. Ved dosering 162 mg annenhver uke, var steady-state  $C_{gjennomsnitt}$  129 % høyere hos pasienter med kroppsvekt under 60 kg sammenlignet med pasienter mellom 60 og 100 kg. Det er begrensede data for pasienter over 100 kg (n = 7).

### Absorpsjon

Etter subkutan dosering hos pasienter med GCA, var absorpsjonens  $t_{1/2}$  ca. 4 dager. Biotilgjengeligheten for den subkutane formuleringen var 0,8. Medianverdiene for  $t_{maks}$  var 3 dager etter dosering med tocilizumab ukentlig og 4,5 dager etter dosering med tocilizumab annenhver uke.

### Distribusjon

Hos pasienter med GCA, var det sentrale distribusjonsvolumet 4,09 liter, det perifere distribusjonsvolumet var 3,37 liter, hvilket resulterte i et distribusjonsvolum ved steady-state på 7,46 liter

### Eliminasjon

Total clearance av tocilizumab var konsentrasjonsavhengig og er summen av lineær clearance og ikke-lineær clearance. Den lineære clearance ble beregnet som en parameter i farmakokinetisk populasjonsanalyse og var 6,7 ml/time hos pasienter med GCA.

Hos GCA-pasienter varierte den effektive  $t_{1/2}$  av tocilizumab ved steady-state mellom 18,3 og 18,9 dager ved behandling med 162 mg ukentlig og mellom 4,2 og 7,9 dager ved behandling med 162 mg annenhver uke. Ved høye serumkonsentrasjoner, når total clearance av tocilizumab domineres av lineær clearance, ble en effektiv  $t_{1/2}$  på omtrent 32 dager estimert ut fra populasjonsparametere.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke utført formelle studier vedrørende effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til tocilizumab. De fleste pasientene i RA- og GCA-studiene i den farmakokinetiske populasjonsanalysen hadde normal eller lett nedsatt nyrefunksjon. Lett nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance basert på Cockcroft-Gault-formel) hadde ingen innvirkning på farmakokinetikken til tocilizumab.

Omtrent en tredjedel av pasientene i GCA-studien hadde moderat nedsatt nyrefunksjon ved baseline (estimert kreatinin-clearance på 30-59 ml/min). Det ble ikke sett noen påvirkning på eksponering for tocilizumab hos disse pasientene.

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

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

#### *Alder, kjønn og etnisitet*

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

Resultater fra den farmakokinetiske populasjonsanalysen for sJIA- og pJIA-pasienter bekreftet at kroppsstørrelse er det eneste kovariatet som har en nevneverdig effekt på farmakokinetikken til tocilizumab, inkludert eliminering og absorpsjon. Kroppsvektbasert dosering bør derfor tas i betraktning (se tabell 8 og 9).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

Karsinogenitets-studier 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 ikke noen påvirkning av 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 effekt på drektigheten eller fosterutviklingen. En liten økning i abort/fosterdød ble imidlertid observert ved høy systemisk eksponering ( $> 100 \times$  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 murinanalogue ga ikke toksisitet hos juvenile mus. Mer spesifikt forekom ikke redusert skjelettvækt, immunfunksjon eller kjønnsmodning.

Den ikke-kliniske sikkerhetsprofilen for tocilizumab i cynomolgusaper indikerer ingen forskjell mellom intravenøse og subkutane administrasjonsveier.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

L-histidin  
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat  
L-valin  
L-metionin  
Polysorbat 80 (E 433)  
Fosforsyre, konsentrert (til justering av pH)  
Natriumhydroksid (til justering av pH)  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

24 måneder

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Etter uttak fra kjøleskap kan ferdigfylt penn oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C.

Oppbevar ferdigfylt penn i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Dato og tidspunkt for når pakningen ble tatt ut av kjøleskapet må noteres på kartongen. Kasser pennen hvis den blir stående ute av kjøleskapet i mer enn 2 uker. Ikke bruk ytre varmekilder som varmt vann til å varme opp den ferdigfylte pennen.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

0,9 ml oppløsning i en ferdigfylt sprøyte (glass type I) med innsatt kanyle, som inneholder 162 mg tocilizumab montert i en ferdigfylt penn. Sprøyten er lukket med en stiv nålebeskyttelse (elastomerforsegling med polypropylens skall) og et stempel (butylgummi med et fluororesinbelegg).

Pakningsstørrelser med 4 ferdigfylte penner og flerpakninger med 12 (3 pakninger med 4) ferdigfylte penner. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Tuyory leveres i en ferdigfylt penn til engangsbruk. Etter å ha tatt den ferdigfylte pennen ut av kjøleskap må den romtempereres (18 °C-28 °C) ved å vente i 45 minutter før injisering. Pennen skal ikke ristes. Etter å ha tatt av hetten, må injeksjonen startes innen 3 minutter for å forhindre at

legemidlet tørker ut og blokkerer kanylen. Dersom den ferdigfylte pennen ikke brukes innen 3 minutter etter at hetten er fjernet, må den kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander og en ny ferdigfylt penn må brukes.

Hvis den blå indikatoren ikke rører seg når pennen presses mot huden, skal pennen kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander. **Ikke** prøv på å bruke den ferdigfylte pennen på nytt. Injeksjonen skal ikke gjentas med en annen ferdigfylt penn. Kontakt helsepersonell for å få hjelp.

Skal ikke brukes hvis legemidlet er uklart eller inneholder partikler, hvis det har annen farge enn fargeløs til svakt gulaktig, eller hvis noen av delene av den ferdigfylte pennen ser ut til å være skadet.

Detaljerte instruksjoner for tilberedning og administrering av Tuyory i en ferdigfylt penn er gitt i pakningsvedlegget.

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

## **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(E) AV BIOLOGISK 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. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **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 legemiddelovervåking 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 milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT-innehaver) skal tilby en alle potensielle brukere av Tuyory en pasientinformasjonspakke som dekker de terapeutiske indikasjonene RA, sJIA, pJIA og GCA.

Informasjonspakken for pasienter skal inneholde følgende viktige elementer:

- Pakningsvedlegg (med instruksjoner om subkutan bruk) (f.eks. lenke til EMA sin nettside)
- Pasientkort
- For å poengtere risikoen for å få infeksjoner som kan bli alvorlige hvis de ikke behandles. I tillegg kan noen tidligere infeksjoner oppstå på ny. Pasienter bør oppsøke helsepersonell for veiledning dersom de utvikler en eller annen form for infeksjon (selv en vanlig forkjølelse) på tidspunktet for deres planlagte behandling med Tuyory.
- For å poengtere at pasienter som bruker Tuyory kan oppleve komplikasjoner med divertikulitt som kan bli alvorlig hvis det ikke behandles. Pasienter bør informere legen umiddelbart dersom de opplever tegn og symptomer som magesmerter eller kolikk med endret avføringsmønster, eller oppdager blod i avføringen. Pasienter bør informere helsepersonell dersom de har eller har hatt tarmsår eller divertikulitt (betennelse i deler av tykktarmen).
- For å poengtere risikoen for at pasienter som bruker Tuyory kan utvikle alvorlig leverskade. Pasientenes leverfunksjon vil bli overvåket for endringer i nivået av leverenzymmer ved hjelp av leverfunksjonstester under Tuyory -behandlingen. Pasientene skal øyeblikkelig oppsøke lege ved tegn og symptomer på levertoksisitet, inkludert trøtthet, forvirring, abdominalsmerter, smerter eller hevelse i øvre, høyre del av mageregionen og gulsott (gulfarging av hud og øyne og mørk brunfarget urin).

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **ESKE TIL HETTEGLASS**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tuyory 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
tocilizumab

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 hetteglass inneholder 80 mg tocilizumab.  
1 hetteglass inneholder 200 mg tocilizumab.  
1 hetteglass inneholder 400 mg tocilizumab.

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også sukrose, polysorbat 80 (E 433), dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

80 mg/4 ml  
1 hetteglass med 4 ml  
4 hetteglass med 4 ml

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

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

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til intravenøs infusjon etter fortynning.  
Det fortynnete legemidlet skal brukes umiddelbart.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****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**

**HETTEGLASSETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Tuyory 20 mg/ml sterilt konsentrat  
tocilizumab

**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  
200 mg/10 ml  
400 mg/20 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE TIL FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tuyory 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
tocilizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 162 mg tocilizumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-valin, L-metionin, polysorbat 80 (E 433) og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 ferdigfylte sprøyter  
162 mg/0,9 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

QR-kode skal inkluderes

Skann for pakningsvedlegg eller besøk [www.tuyoryinfo.com](http://www.tuyoryinfo.com)

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Kun til engangsbruk.  
La sprøyten oppnå romtemperatur utenfor esken i 25 til 30 minutter før bruk.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Etter uttak fra kjøleskap kan den ferdigfylte sprøyten oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

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

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/26/2022/007

**13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

tuyory 162 mg sprøyte

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE TIL FERDIGFYLT SPRØYTE (MED BLUE BOX) - Flerpakning**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tuyory 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
tocilizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 162 mg tocilizumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-valin, L-metionin, polysorbat 80 (E 433) og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

Flerpakning: 12 (3 pakninger med 4) ferdigfylte sprøyter  
162 mg/0,9 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

QR-kode skal inkluderes

Skann for pakningsvedlegg eller besøk [www.tuyoryinfo.com](http://www.tuyoryinfo.com)

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Kun til engangsbruk.  
La sprøyten oppnå romtemperatur utenfor esken i 25 til 30 minutter før bruk.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Etter uttak fra kjøleskap kan den ferdigfylte sprøyten oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

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

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/26/2022/008

**13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

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

tuyory 162 mg sprøyte

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**INDRE ESKE TIL FERDIGFYLT SPRØYTE (UTEN BLUE BOX) - Flerpakning**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tuyory 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
tocilizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 162 mg tocilizumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-valin, L-metionin, polysorbat 80 (E 433) og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 ferdigfylte sprøyter  
Del av flerpakning, skal ikke selges separat.  
162 mg/0,9 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

QR-kode skal inkluderes

Skann for pakningsvedlegg eller besøk [www.tuyoryinfo.com](http://www.tuyoryinfo.com)

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Kun til engangsbruk.  
La sprøyten oppnå romtemperatur utenfor esken i 25 til 30 minutter før bruk.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Etter uttak fra kjøleskap kan den ferdigfylte sprøyten oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/26/2022/008

**13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

tuyory 162 mg sprøyte

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

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

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

**ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Tuyory 162 mg injeksjon  
tocilizumab

s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

0,9 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE TIL FERDIGFYLT PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tuyory 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
tocilizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt penn inneholder 162 mg tocilizumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-valin, L-metionin, polysorbat 80 (E 433) og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 ferdigfylte penner  
162 mg/0,9 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

QR-kode skal inkluderes

Skann for pakningsvedlegg eller besøk [www.tuyoryinfo.com](http://www.tuyoryinfo.com)

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Kun til engangsbruk.  
La pennen oppnå romtemperatur utenfor esken i 45 minutter før bruk.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Etter uttak fra kjøleskap kan den ferdigfylte pennen oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

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

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/26/2022/009

**13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

tuyory 162 mg penn

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE TIL FERDIGFYLT PENN (MED BLUE BOX) - Flerpakning**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tuyory 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
tocilizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt penn inneholder 162 mg tocilizumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-valin, L-metionin, polysorbat 80 (E 433) og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

Flerpakning: 12 (3 pakninger med 4) ferdigfylte penner  
162 mg/0,9 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

QR-kode skal inkluderes

Skann for pakningsvedlegg eller besøk [www.tuyoryinfo.com](http://www.tuyoryinfo.com)

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Kun til engangsbruk.  
La pennen oppnå romtemperatur utenfor esken i 45 minutter før bruk.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Etter uttak fra kjøleskap kan den ferdigfylte pennen oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

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

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/26/2022/010

**13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

tuyory 162 mg penn

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**INDRE ESKE TIL FERDIGFYLT PENN (UTEN BLUE BOX) - Flerpakning**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tuyory 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
tocilizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt penn inneholder 162 mg tocilizumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-valin, L-metionin, polysorbat 80 (E 433) og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 ferdigfylte penner  
Del av flerpakning, skal ikke selges separat.  
162 mg/0,9 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

QR-kode skal inkluderes

Skann for pakningsvedlegg eller besøk [www.tuyoryinfo.com](http://www.tuyoryinfo.com)

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Kun til engangsbruk.  
La pennen oppnå romtemperatur utenfor esken i 45 minutter før bruk.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Etter uttak fra kjøleskap kan den ferdigfylte pennen oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/26/2022/010

**13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

tuyory 162 mg penn

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

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

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

**ETIKETT PÅ FERDIGFYLT PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Tuyory 162 mg injeksjon  
tocilizumab

s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

0,9 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

▼ 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.

### Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

#### Tuyory 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning tocilizumab

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke 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 Tuyory.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Tuyory er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis Tuyory
3. Hvordan du gis Tuyory
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Tuyory oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Tuyory er og hva det brukes mot**

Tuyory 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. Tuyory reduserer symptomer som smerter og hevelse i leddene, og kan også forbedre din evne til å utføre daglige gjøremål. Det er blitt vist at Tuyory kan utsette ødeleggelsene av brusk og bein i leddene forårsaket av sykdommen, samt forbedre din evne til å utføre vanlige, daglige aktiviteter.

- **Tuyory brukes til behandling av voksne** med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA), en autoimmun sykdom, der tidligere behandling har vært ineffektiv. Tuyory gis vanligvis sammen med metotreksat. Tuyory kan imidlertid gis alene hvis legen avgjør at metotreksat ikke er egnet.
- Tuyory kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt hos voksne som ikke tidligere har vært behandlet med metotreksat.
- **Tuyory brukes til å behandle barn med sJIA.** Tuyory 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. Tuyory brukes for å bedre symptomene ved sJIA og kan gis sammen med metotreksat eller alene.
- **Tuyory brukes til å behandle barn med pJIA.** Tuyory 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. Tuyory brukes til å bedre symptomene på pJIA og kan gis sammen med metotreksat eller alene.

- **Tuyory brukes til å behandle voksne og barn** i alderen 2 år og oppover med alvorlig eller livstruende **cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)**, en bivirkning hos pasienter behandlet med kimær antigenreseptor (CAR) T-celleterapi, som brukes i behandling av visse typer kreft.
- **Tuyory 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 gis Tuyory

### Du skal ikke gis Tuyory

- hvis du er **allergisk** overfor tocilizumab eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har en aktiv, alvorlig infeksjon (med unntak av covid-19).

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

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du gis Tuyory.

- **Informér legen din umiddelbart** dersom du får en **allergisk reaksjon**, slik som tetthet i brystet, hvesende pust, alvorlig svimmelhet eller ørhet, hevelse i 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. Tuyory 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 vil undersøke deg for tegn og symptomer på tuberkulose før du starter behandlingen med Tuyory. Ved symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, slapphet, mild feber), eller hvis annen infeksjon oppstår under eller etter behandlingen, må du umiddelbart fortelle det til legen din.
- Informér legen din dersom du har hatt **tarmsår eller divertikulitt**. Symptomer kan være magesmerter og uforklarlige endringer i avføringsmønster sammen med feber.
- Informér legen din dersom du har en **leversykdom**. Før du bruker Tuyory kan legen velge å ta en blodprøve for å måle leverfunksjonen din.
- Informér legen **dersom pasienten som skal behandles** (både barn eller voksne) **nylig har fått en vaksine**, eller planlegger å bli vaksinert. Det anbefales at alle pasienter, spesielt barn, har fått alle vaksinene de skal ha før oppstart av behandling med Tuyory, med mindre akutt behandlingsstart er nødvendig. Visse typer vaksiner bør ikke gis under behandling med Tuyory.
- Informér legen din hvis du har **kreft**. Legen vil avgjøre om du likevel kan få Tuyory.
- Informér legen din hvis du har **kardiovaskulære risikofaktorer**, slik som økt blodtrykk og økt kolesterol. Disse faktorene må overvåkes mens du får Tuyory.
- 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 Tuyory og under behandlingen for å undersøke om du har lavt antall hvite blodceller, lavt antall blodplater eller høye verdier av leverenzymer.

### **Barn og ungdom**

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

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

### **Andre legemidler og Tuyory**

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.

Tuyory kan påvirke hvordan enkelte legemidler virker, 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**
- kalsiumkanal-blokkere (f.eks. amlodipin), brukes til behandling av **høyt blodtrykk**
- teofyllin, brukes til behandling av **astma**
- warfarin eller fenpropakumon, brukes som **blodfortynnende midler**
- fenytoin, brukes til 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, er det ikke anbefalt å bruke Tuyory sammen med andre biologiske legemidler til behandling av RA, sJIA eller pJIA.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

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

**Kvinner som kan bli gravide (fertile kvinner) må** bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandlingen.

**Avbryt ammingen hvis du skal få Tuyory** og snakk med legen din. Før du starter å amme bør du ha fått siste dose av Tuyory for minst 3 måneder siden. Det er ikke kjent om Tuyory skilles ut i morsmelk.

Dataene er tilgjengelige så langt, tyder ikke på at denne behandlingen har effekt på fruktbarheten.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

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

### **Tuyory inneholder natrium og polysorbat**

Etter fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder dette legemidlet 230,6 mg natrium i hver maksimal dose på 800 mg. Dette tilsvarer 11,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen. Ta hensyn til dette hvis du går på en saltfattig diett.

Dette legemidlet inneholder 5 mg polysorbat 80 (E 433) i hvert hetteglass med 200 mg/10 ml, 10 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass med 400 mg/20 ml og 2 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass med 80 mg/4 ml. Dette tilsvarer 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Informer legen hvis du eller barnet ditt har kjente allergier.

### 3. Hvordan du gis Tuyory

Dette legemidlet er underlagt begrenset forskriving av legen din.

Lege eller sykepleier vil gi Tuyory til **deg 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 pasienter med RA**

Vanlig dosering for Tuyory er 8 mg per kg kroppsvekt. Avhengig av responsen din, kan legen redusere dosen til 4 mg/kg og deretter øke tilbake til 8 mg/kg ved behov.

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

#### **Barn med sJIA (i alderen 2 år og oppover)**

Den vanlige dosen av Tuyory 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 ifra kroppsvekten din hver gang du skal ha Tuyory.

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

#### **Barn med pJIA (i alderen 2 år og oppover)**

Vanlig dose av Tuyory 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 ifra kroppsvekten din hver gang du skal ha Tuyory.

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

#### **Pasienter med CRS**

Den vanlige dosen av Tuyory er **8 mg for hver kg kroppsvekt hvis du veier 30 kg eller mer**. Dosen er **12 mg for hver kg kroppsvekt hvis du veier mindre enn 30 kg**.

Tuyory kan gis alene eller i kombinasjon med kortikosteroider.

#### **Pasienter med covid-19**

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

#### **Dersom du gis for mye av Tuyory**

Siden Tuyory 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 Tuyory**

Siden Tuyory 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 Tuyory**

Du skal ikke avbryte behandling med Tuyory 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 opp til minst 3 måneder etter siste dose Tuyory.

##### **Mulige alvorlige bivirkninger**

Kontakt **umiddelbart** legen din dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

*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 i lepper, tunge eller ansikt

**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 1000 personer*

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

**Liste over andre mulige bivirkninger**

Hvis du merker noen av disse skal du **snarest mulig** kontakte legen din.

**Svært vanlige bivirkninger:**

*Disse 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:**

*Disse 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
- øyefeksjon (konjunktivitt)
- hodepine, svimmelhet, høyt blodtrykk
- munnsår, 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:**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer*

- divertikulitt (feber, kvalme, diaré, forstoppelse, magesmerter)
- røde områder med hevelser i munnen
- høye nivåer av fett (triglyserider) i blodet
- magesår
- nyrestein
- underaktiv skjoldbruskkjertel

#### **Sjeldne bivirkninger:**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer*

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

#### **Svært sjeldne bivirkninger:**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer*

- Lavt antall hvite blodceller, røde blodceller og plater i blodprøver
- leversvikt

#### **Barn med sJIA**

Generelt var bivirkninger hos pasienter med sJIA av en tilsvarende type som hos voksne med RA.

Noen bivirkninger ble observert oftere: betennelse i nese eller hals, diaré, lavere antall hvite blodceller og økte leverenzzymer.

#### **Barn med pJIA**

Generelt var bivirkninger hos pasienter med pJIA av en tilsvarende type som hos voksne med RA.

Noen bivirkninger ble sett oftere: betennelse i nese og hals, hodepine, kvalme og lavere antall hvite blodceller.

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek 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.

## **5. Hvordan Tuyory oppbevares**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

#### **Sammensetning av Tuyory**

- Virkestoff 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, polysorbat 80 (E 433), dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, konsentrert fosforsyre (til justering av pH), natriumhydroksid (til justering av pH) og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Tuyory inneholder natrium og polysorbat»).

### **Hvordan Tuyory ser ut og innholdet i pakningen**

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

Tuyory leveres i hetteglass som inneholder 4 ml, 10 ml eller 20 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelser på 1 og 4 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

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

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

### **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](http://www.felleskatalogen.no).

**Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

### **Instruksjoner vedrørende fortynning før administrering**

Parenterale legemidler skal 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 kanyle og sprøyte for å tilberede Tuyory.

Til administrering av infusjon skal kun polyvinylklorid (PVC), polypropylen (PP) eller polyetylen (PE) infusjonsposer brukes.

Etter fortynning, er ferdig tilberedt infusjonsoppløsning fysikalsk og kjemisk stabil i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Den kan oppbevares i 50 timer ved 30 °C og i inntil 4 uker i kjøleskap ved 2 °C – 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal ferdig tilberedt infusjonsløsning 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.

### **Voksne RA-, covid-19- og CRS-pasienter (≥ 30 kg)**

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

### **Bruk hos den pediatriske populasjonen**

#### **sJIA-, pJIA- og CRS-pasienter ≥ 30 kg**

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

#### **sJIA- og CRS-pasienter < 30 kg**

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

#### **pJIA-pasienter < 30 kg**

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

Tuyory er kun til engangsbruk.

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

▼ 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.

### **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

#### **Tuyory 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte** tocilizumab

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke 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, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek 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 Tuyory.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

#### **1. Hva Tuyory er og hva det brukes mot**

Tuyory 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.

Tuyory brukes til behandling av:

- **voksne med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA)**, en autoimmun sykdom, der tidligere behandling har vært ineffektiv.
- **Voksne med alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt**, som ikke tidligere har vært behandlet med metotreksat.

Tuyory reduserer symptomer på RA, slik som smerter og hevelse i leddene, og kan også forbedre din evne til å utføre daglige gjøremål. Det er blitt vist at Tuyory kan utsette ødeleggelsene av brusk og bein i leddene forårsaket av sykdommen, samt forbedre din evne til å utføre vanlige, daglige aktiviteter.

Tuyory gis vanligvis sammen med et annet legemiddel mot RA som heter metotreksat. Tuyory kan også gis alene hvis legen mener at metotreksat ikke er egnet.

- **voksne med en sykdom i blodårer (arterier) som kalles kjempecellearteritt (GCA)**, forårsaket av betennelse i kroppens største blodårer, spesielt de som forsyner blod til hodet og

nakken. Symptomene inkluderer hodepine, utmattelse og smerter i kjeven. Det kan resultere i slag og blindhet.

Tuyory kan redusere smerte og hevelse i pulsårer og vener i hodet, nakken og armer.

GCA blir ofte behandlet med legemidler som kalles steroider. De er vanligvis effektive, men kan ha bivirkninger dersom de brukes ved høye doser over lang tid. Reduksjon av dosen med steroider kan også føre til en oppblussing av GCA. Ved å legge til Tuyory til behandlingen kan steroider brukes i et kortere tidsrom, samtidig som GCA holdes under kontroll.

- **barn og ungdom i alderen 1 år og oppover som har aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA)**, en inflammatorisk sykdom som forårsaker smerter og hevelser i ett eller flere ledd, samt feber og utslett.

Tuyory brukes for å bedre symptomene ved sJIA og kan gis sammen med metotreksat eller alene.

- **barn og ungdom 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.

Tuyory brukes til å bedre symptomene på pJIA og kan gis sammen med metotreksat eller alene.

## 2. Hva du må vite før du bruker Tuyory

### Du skal ikke bruke Tuyory

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

Informér legen hvis noe av dette gjelder for deg. Ikke bruk Tuyory.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tuyory.

- **Informér legen din umiddelbart** dersom du får en **allergisk reaksjon**, slik som tetthet i brystet, hvesende pust, alvorlig svimmelhet eller ørhet, hevelse i lepper, tunge eller ansikt eller utslett under eller etter injeksjonen.
- **Ikke ta neste dose før** du har informert legen din OG legen har fortalt deg at du kan ta neste dose, dersom du har opplevd symptomer på allergisk reaksjon etter du har fått Tuyory.
- Dersom du har en **infeksjon**, kortvarig eller langvarig, eller dersom du ofte får infeksjoner. **Informér legen din umiddelbart** dersom du føler deg uvel. Tuyory 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 vil undersøke deg for tegn og symptomer på tuberkulose før du starter behandlingen med Tuyory. Ved symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, slapphet, mild feber), eller hvis annen infeksjon oppstår under eller etter behandlingen, må du umiddelbart fortelle det til legen din.
- Informér legen din dersom du har hatt **tarmsår eller divertikulitt**. Symptomer kan være magesmerter og uforklarlige endringer i avføringsmønster sammen med feber.

- Informer legen din dersom du har en **leversykdom**. Før du bruker Tuyory kan legen velge å ta en blodprøve for å måle leverfunksjonen din.
- Informer legen **dersom pasienten som skal behandles nylig har fått en vaksine**, eller planlegger å bli vaksinert. Det anbefales at alle pasienter har fått alle vaksinene de skal ha før oppstart av behandling med Tuyory. Visse typer vaksiner bør ikke gis under behandling med Tuyory.
- Informer legen din hvis du har **kreft**. Legen vil avgjøre om du likevel kan få Tuyory.
- Informer legen din hvis du har **kardiovaskulære risikofaktorer**, slik som økt blodtrykk og økt kolesterol. Disse faktorene må overvåkes mens du får Tuyory.
- Legen vil følge deg opp nøye hvis du har moderate til alvorlige problemer med **nyrefunksjonen**.
- Hvis du har **vedvarende hodepine**.

Legen din vil ta en blodprøve før du får Tuyory, 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 Tuyory subkutan injeksjon hos barn under 1 år. Tuyory skal ikke gis til barn med sJIA som veier mindre enn 10 kg.

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

### **Andre legemidler og Tuyory**

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.

Tuyory kan påvirke hvordan enkelte legemidler virker, 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
- kalsiumkanal-blokkere (f.eks. amlodipin), brukes til behandling av høyt blodtrykk
- teofyllin, brukes til behandling av astma
- warfarin eller fenprokumon, brukes som blodfortynnende midler
- fenytoin, brukes til 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, er det ikke anbefalt å bruke Tuyory sammen med andre biologiske legemidler til behandling av RA, sJIA, pJIA eller GCA.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

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

**Kvinner som kan bli gravide (fertile kvinner) må bruke sikker prevensjon** under og opptil 3 måneder etter behandlingen.

**Avbryt ammingen hvis du skal få Tuyory** og snakk med legen din. Før du starter å amme bør du ha fått siste dose av Tuyory for minst 3 måneder siden. Det er ikke kjent om Tuyory skilles ut i morsmelk.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

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

### **Tuyory inneholder polysorbat**

Dette legemidlet inneholder 0,27 mg polysorbat 80 (E 433) i hver ferdigfylt sprøyte med 162 mg/0,9 ml. Dette tilsvarer 0,3 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Informer legen hvis du eller barnet ditt har kjente allergier.

## **3. Hvordan du bruker Tuyory**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Behandlingen blir forskrevet og startet opp av lege med erfaring i diagnostikk og behandling av RA, sJIA, pJIA eller GCA.

### **Anbefalt dose**

Dosering for voksne med RA eller GCA er 162 mg (innholdet av 1 ferdigfylt sprøyte) gitt én gang i uken.

### **Barn og ungdom med sJIA (i alderen 1 år og oppover)**

**Den vanlige dosen med Tuyory avhenger av pasientens vekt.**

- Hvis pasienten veier **mindre enn 30 kg**: dosen er 162 mg (innholdet i 1 ferdigfylt sprøyte) én gang annenhver uke.
- Hvis pasienten veier **30 kg eller mer**: dosen er 162 mg (innholdet i 1 ferdigfylt sprøyte) én gang hver uke.

### **Barn og ungdom med pJIA (i alderen 2 år og oppover)**

**Den vanlige dosen med Tuyory avhenger av pasientens vekt.**

- Hvis pasienten veier **mindre enn 30 kg**: dosen er 162 mg (innholdet i 1 ferdigfylt sprøyte) **én gang hver tredje uke**.
- Hvis pasienten veier **30 kg eller mer**: dosen er 162 mg (innholdet i 1 ferdigfylt sprøyte) én gang annenhver uke.

Tuyory blir gitt som en injeksjon under huden (*subkutant*). Ved oppstart kan lege eller sykepleier injisere Tuyory. Legen din kan imidlertid bestemme at du kan injisere Tuyory selv. I så fall vil du få opplæring i hvordan du injiserer Tuyory selv. Foreldre og omsorgspersoner vil få opplæring i hvordan man injiserer Tuyory for pasienter som ikke kan injisere selv, slik som barn.

Ikke bruk dette legemidlet hvis det er uklart eller inneholder partikler, har en annen farge enn fargeløs til gulaktig, eller hvis noen del av den ferdigfylte sprøyten ser ut til å være skadet.

Etter at hetten er fjernet, må injeksjonen startes innen **5 minutter** (se avsnitt 5 i pakningsvedlegget).

Snakk med legen din dersom du har spørsmål om å sette injeksjoner på deg selv eller en pasient, som er et barn eller en ungdom du har omsorg for. **Du finner detaljerte «Bruksanvisning for administrering» på slutten av dette pakningsvedlegget.**

### **Dersom du bruker for mye av Tuyory**

Siden Tuyory gis i en ferdigfylt sprøyte er det lite sannsynlig at du vil få for mye.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du likevel er bekymret.

### **Dersom en voksen med RA eller GCA eller et barn eller en ungdom med sJIA glemmer eller går glipp av en dose**

Det er veldig viktig å bruke Tuyory nøyaktig som forskrevet av legen. Hold oversikt over din neste dose.

- Dersom du glemmer å ta din ukentlige dose, men husker det innen 7 dager, ta dosen på den neste planlagte dato.
- Dersom du glemmer å ta dosen som du tar annenhver uke, men husker det innen 7 dager, injiser dosen så snart du husker det, og ta neste dose til vanlig planlagt tid.
- Dersom du glemmer dosen din som du tar ukentlig eller annenhver uke i mer enn 7 dager før du husker det, eller du er usikker på når du skal injisere Tuyory, kontakt lege eller apotek.

### **Dersom et barn eller en ungdom med pJIA glemmer eller går glipp av en dose**

Det er veldig viktig å bruke Tuyory nøyaktig som forskrevet av legen. Hold oversikt over den neste dose.

- Dersom en dose er glemt, men du husker det innen 7 dager, injiser en dose så snart du husker det og gi neste dose til vanlig planlagt tid.
- Dersom en dose er glemt i mer enn 7 dager før du husker det, eller du er usikker på når du skal injisere Tuyory, kontakt lege eller apotek.

### **Dersom du avbryter behandling med Tuyory**

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

Spør lege, apotek 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 etter 3 måneder eller mer etter siste dose Tuyory.

### **Mulige alvorlige bivirkninger**

Kontakt **umiddelbart** legen din dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

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

**Allergiske reaksjoner** under eller etter injeksjon:

- pustevansker, tetthet i brystet eller ørhet
- utslett, kløe, elveblest, hevelse i lepper, tunge eller ansikt

**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 1000 personer*

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

### **Liste over andre mulige bivirkninger**

Hvis du merker noen av disse skal du **snarest mulig** kontakte legen din.

### **Svært vanlige bivirkninger:**

*Disse 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
- reaksjoner på injeksjonsstedet

### **Vanlige bivirkninger:**

*Disse 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
- munnsår, 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:**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer*

- divertikulitt (feber, kvalme, diaré, forstoppelse, magesmerter)
- røde områder med hevelser i munnen
- høye nivåer av fett (triglyserider) i blodet
- magesår
- nyrestein
- underaktiv skjoldbruskkjertel

### **Sjeldne bivirkninger:**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer*

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

### **Svært sjeldne bivirkninger:**

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer*

- lavt antall hvite blodceller, røde blodceller og plater i blodprøver
- leversvikt

### **Bivirkninger hos barn og ungdom med sJIA eller pJIA**

Bivirkninger hos barn og ungdom med sJIA eller pJIA er generelt tilsvarende som hos voksne. Noen bivirkninger er sett oftere hos barn og ungdom: betennelse i nese og hals, hodepine, kvalme og lavere antall hvite blodceller.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek 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.

## 5. Hvordan du oppbevarer Tuyory

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på den ferdigfylte sprøyten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – -8 °C). Skal ikke fryses. Etter uttak fra kjøleskap, kan den ferdigfylte sprøyten oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C.

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Ikke bruk legemidlet dersom det er uklart eller inneholder partikler, har en annen farge enn fargeløs til gulaktig, eller noen av delene av den ferdigfylte sprøyten ser ut til å være skadet.

Den ferdigfylte sprøyten skal ikke ristes. Etter å ha tatt av hetten må injeksjonen startes innen **5 minutter**, for å forhindre at legemidlet tørker ut og blokkerer kanylen. Dersom den ferdigfylte sprøyten ikke brukes innen 5 minutter etter at hetten er fjernet, må den kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, og en ny ferdigfylt sprøyte skal brukes.

Hvis du ikke kan trykke ned stempelet etter at kanylen er satt inn i huden, må du kaste den ferdigfylte sprøyten i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander og bruke en ny ferdigfylt sprøyte.

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

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Tuyory

- Virkestoff er tocilizumab.  
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-valin, L-metionin, polysorbat 80 (E 433), konsentrert fosforsyre (til justering av pH), natriumhydroksid (til justering av pH) og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Tuyory inneholder polysorbat»).

### Hvordan Tuyory ser ut og innholdet i pakningen

Tuyory er en injeksjonsvæske, oppløsning. Oppløsningen er fargeløs til svakt gulaktig.

Tuyory leveres som en 0,9 ml ferdigfylt sprøyte som inneholder 162 mg tocilizumab injeksjonsvæske, oppløsning.

Hver pakning inneholder 4 ferdigfylte sprøyter **og** flerpakning inneholder 12 (3 pakninger med 4) ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest  
Ungarn

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder:**

Detaljert og oppdatert informasjon om dette produktet og det nyeste godkjente opplæringsmateriellet for pasienter er også tilgjengelig ved å skanne QR-koden som er inkludert nedenfor eller esken med en smarttelefon. Den samme informasjonen er også tilgjengelig på følgende URL:  
[www.tuyoryinfo.com](http://www.tuyoryinfo.com)

QR kode skal inkluderes

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](http://www.felleskatalogen.no).

## Hva må jeg vite for å bruke Tuyory ferdigfylt sprøyte på en sikker måte?

Det er viktig å lese, forstå og følge disse instruksjonene slik at du eller din omsorgsperson bruker sprøyten med Tuyory riktig. Denne bruksanvisningen erstatter ikke opplæring gitt av helsepersonell. Helsepersonell skal vise deg hvordan du forbereder og injiserer forsvarlig før du bruker sprøyten med Tuyory for første gang. Spør helsepersonell dersom du har noen spørsmål. Ikke forsøk å utføre en injeksjon før du er sikker på at du forstår hvordan du bruker sprøyten med Tuyory.

Les også pakningsvedlegget som følger med sprøyten med Tuyory, her står den viktigste informasjonen du behøver å vite om legemidlet. Det er viktig å være under oppsyn av helsepersonell mens du bruker Tuyory.

### Viktig informasjon:

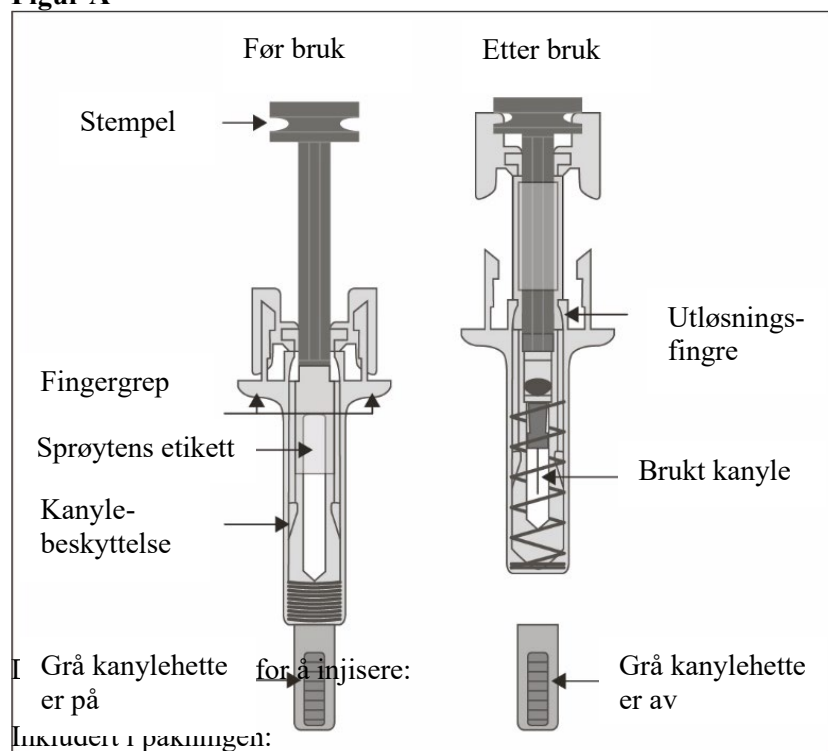
- Ikke forsøk å aktivere den ferdigfylte sprøyten før injeksjon – for eksempel ved å røre utløsningsfingrene. De vil låse seg på plass og forhindre injeksjonen.
- Ikke bruk sprøyten dersom den ser ut til å være skadet
- Legemidlet må ikke brukes dersom det er uklart, tåkete, misfarget eller inneholder partikler
- Aldri forsøk å demontere sprøyten
- Ikke fjern kanylehetten før du er klar til å injisere
- Ikke injiser gjennom klær som dekker huden
- Ikke bruk den samme sprøyten om igjen

### Oppbevaring

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten med Tuyory og alle legemidler utilgjengelig for barn. Oppbevar alltid sprøyten i kjøleskap ved en temperatur på 2 °C – 8 °C. Etter uttak fra kjøleskap, kan den ferdigfylte sprøyten oppbevares i totalt opptil 2 uker ved høyst 30 °C, men opprinnelig utløpsdato (EXP) skal ikke overskrides. Den ferdigfylte sprøyten må alltid oppbevares i esken. Beskytt sprøyten mot frysing og lys. Oppbevar sprøytene tørt.

### Bestanddel ferdigfylt sprøyte (se figur A)

Figur A



- Ferdigfylt sprøyte

Ikke inkludert i pakningen:

- Sprintserviett
- Steril bomullsdott eller gasbind
- Beholder for skarpe gjenstander for sikker avfallshåndtering av kanyleheten og brukt sprøyte

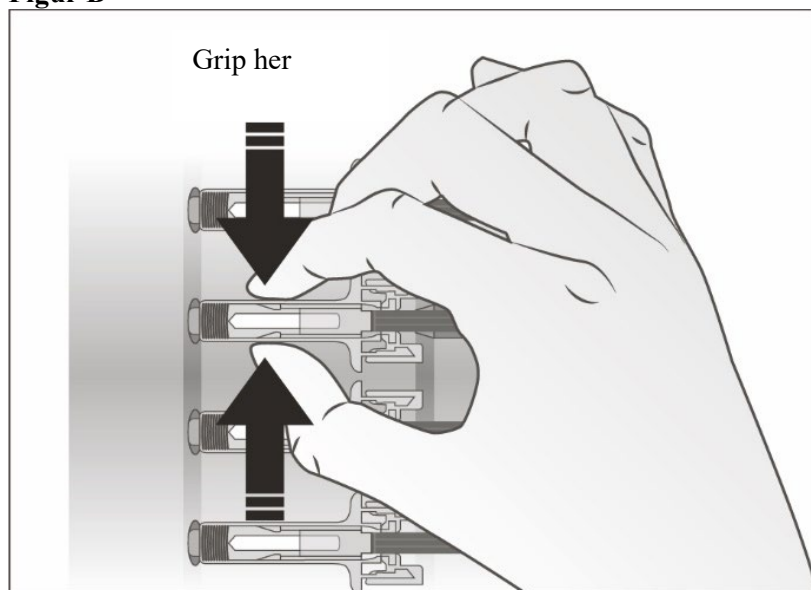
Et sted å forberede utstyret:

- **Finn en godt opplyst, ren, flat overflate som f.eks. et bord**

### Steg 1. Visuell sjekk av sprøyten

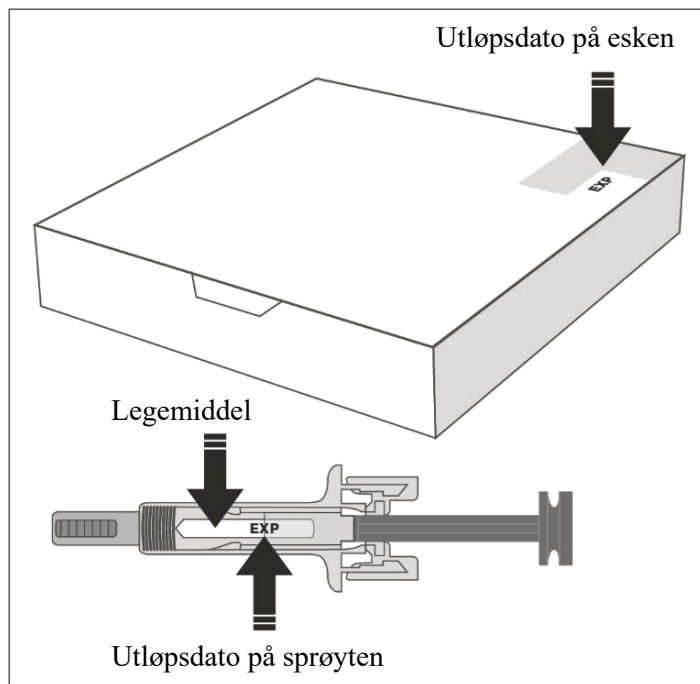
- Ta esken med sprøyten ut av kjøleskapet.
- Hvis du åpner esken for første gang, må du kontrollere at den er ordentlig forseglet. Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis esken ser ut som den allerede har blitt åpnet.
- Åpne esken.
- Grip tak i sikkerhetsbeskyttelsen til den ferdigfylte sprøyten for å ta den ferdigfylte sprøyten ut av esken (**se figur B**).
  - Ikke grip tak i stempelet.
  - Ikke grip tak i kanyleheten.
  - Ikke berør utløsningsfingrene på sprøyten, da dette kan skade sprøyten.

**Figur B**



- Kontroller sprøyten visuelt, så vel som legemidlet i sprøyten. Dette er viktig for å sikre at sprøyten og legemidlet er trygt å bruke.
- Kontroller utløpsdatoen på esken og sprøyten (**se figur C**) for å sikre at den ikke er passert (utløpt). Ikke bruk sprøyten dersom utløpsdatoen er passert. Dette er viktig for å sikre at sprøyten og legemidlet er trygt å bruke.

**Figur C**



Kast sprøyten og ikke bruk den dersom:

- legemidlet er uklart
- legemidlet inneholder partikler
- legemidlet har en annen farge enn fargeløs til gulaktig
- noen av delene på sprøyten ser ut til å være skadet

## Steg 2. La sprøyten oppnå romtemperatur

- Ikke ta av kanylehetten på sprøyten før steg 5. Hvis hetten tas av for tidlig, kan legemidlet tørke ut og blokkere kanylen.
- Plasser sprøyten på en ren flat overflate og la sprøyten ligge i romtemperatur (18 °C – 28 °C) i ca. 25-30 minutter for å varmes opp. Hvis ikke sprøyten har romtemperatur kan injeksjonen bli ubehagelig og det kan være vanskelig å trykke inn stempelet.
- Ikke varm opp sprøyten på noen annen måte.

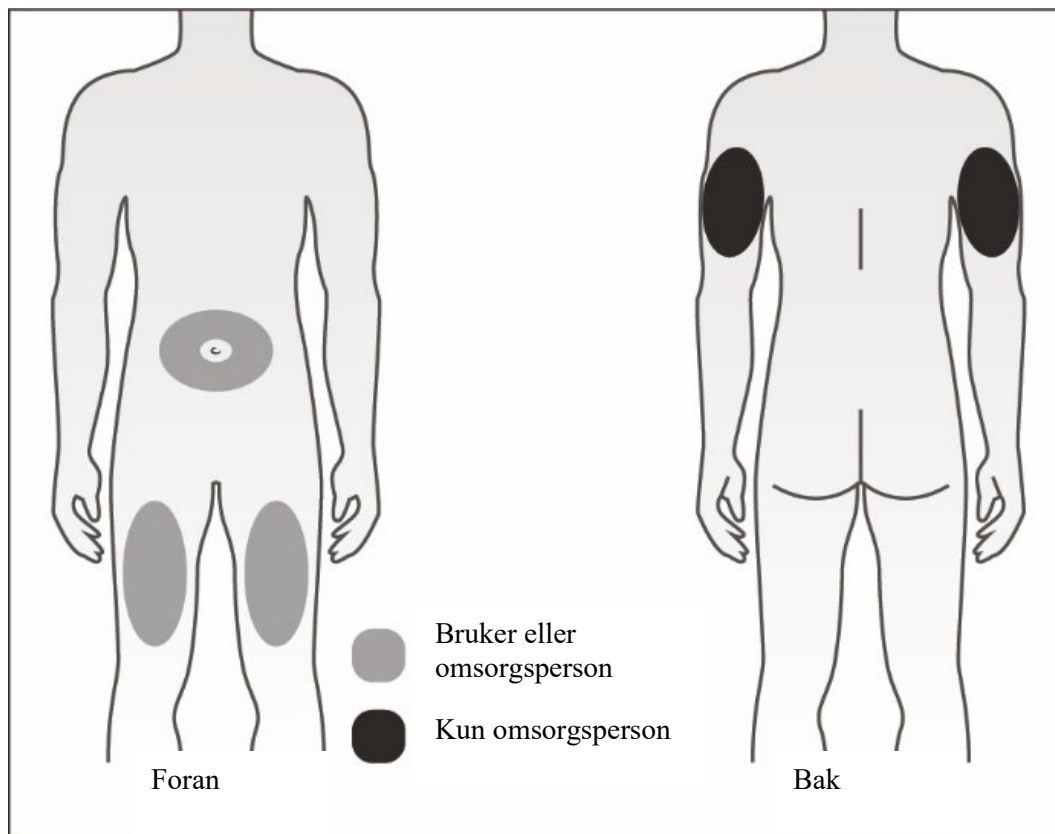
## Steg 3. Vask hendene dine

- Vask hendene dine med såpe og vann.

## Steg 4. Velg og klargjør injeksjonsstedet

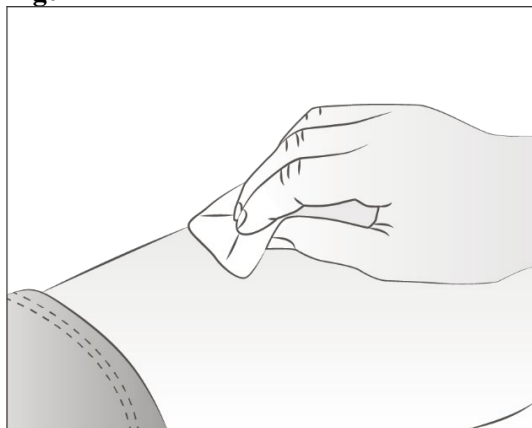
- Anbefalte injeksjonssteder er foran og midt på lårene og nedre del av magen under navlen, unntatt et område på fem centimeter rett rundt navlen (**se figur D**)
- Dersom en omsorgsperson skal injisere, kan baksiden av overarmene også benyttes (**se figur D**)

## Figur D



- Du bør bytte injeksjonssted hver gang du injiserer og minst tre centimeter fra området du satte forrige injeksjon.
- Ikke injiser i områder som kan irriteres av et belte eller bukselinning. Ikke injiser i føflekker, arr, sår, eller områder hvor huden er øm, rød, hard eller ikke er intakt.
- Vask det valgte området med en spritserviett (**se figur E**) for å redusere risikoen for infeksjon.

**Figur E**



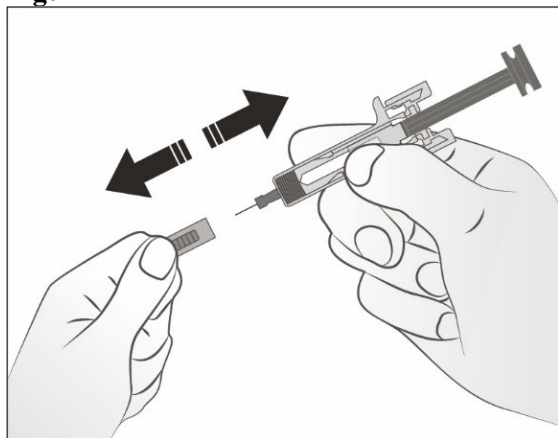
- La huden tørke i omtrent 10 sekunder.
- Ikke berør det rene området før injeksjonen. Ikke vift eller blås på det rengjorte området.

### Steg 5. Fjern kanylehetten

- Ikke hold i stempelet når du fjerner kanylehetten fra sprøyten.

- Hold kanylebeskytteren godt fast med én hånd og dra av kanylehetten med den andre hånden (se **figur F**). Hvis du ikke klarer å fjerne kanylehetten bør du be om hjelp av en omsorgsperson eller ta kontakt med helsepersonell.

**Figur F**



- Ikke ta på kanylen eller la den berøre noe.
- Du kan se en væskedråpe på kanylespissen. Dette er normalt.
- Kast kanylehetten i beholderen for skarpe gjenstander.

**MERK:** Når kanylehetten er fjernet, må sprøyten brukes umiddelbart.

- Hvis den ikke brukes innen 5 minutter etter at hetten er fjernet, må sprøyten kastes i beholderen for skarpe gjenstander og en ny sprøyte må brukes. Dersom hetten er fjernet mer enn 5 minutter, kan det bli vanskelig å gjennomføre injeksjonen, fordi legemidlet kan tørke ut og blokkere kanylen.
- Aldri sett kanylehetten på igjen etter at den er fjernet.

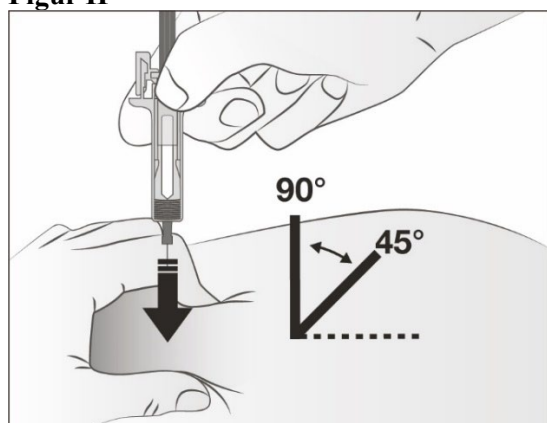
### Steg 6. Injisering

- Hold sprøyten på en komfortabel måte i hånden.
- For å sikre at kanylen settes riktig under huden, klem sammen en hudfold på det rene injeksjonsstedet med den ledige hånden din (se **figur G**). Å klemme sammen huden er viktig for å sikre at du injiserer under huden (i fettvev), men ikke noe dypere (inn i muskler). Injeksjon i muskelen kan resultere i en ukomfortabel injeksjon.

**Figur G**



**Figur H**

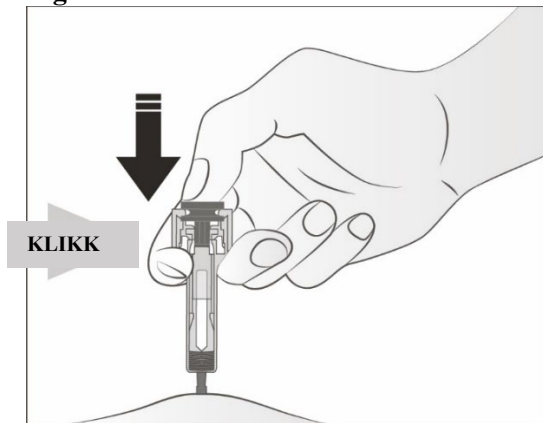


- Stikk kanylen helt inn i den sammenklemte huden med en vinkel på mellom 45 til 90 grader med en rask og bestemt bevegelse (**se figur H**).
- Ikke hold i eller press på/ned stempelet mens du stikker kanylen inn i huden.

Det er viktig å velge riktig vinkel for å sikre at legemidlet blir levert under huden (i fettvev), ellers kan injeksjonen være smertefull og legemidlet virker kanskje ikke.

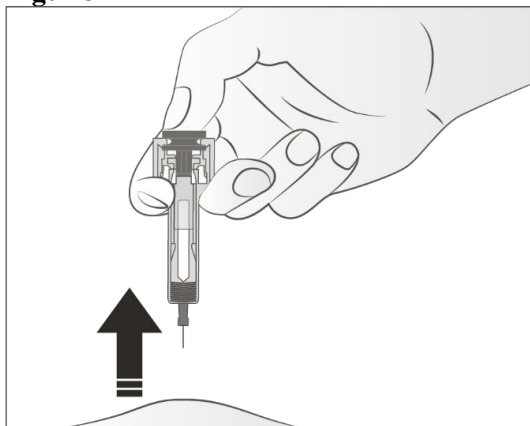
- Fortsett å holde sprøyten i samme posisjon og slipp opp den sammenklemte huden.
- Injiser alt av legemidlet langsomt ved å forsiktig trykke stempelet helt ned til du kjenner og hører et «klikk» (**se figur I**).
- Du må trykke stempelet helt ned for å sikre at du får hele dosen av legemidlet og for å sikre at utløsningsfingrene er presset helt ut til siden. Hvis stempelet ikke er trykket helt ned, vil ikke kanylebeskytteren strekke seg over og dekke kanylen når den er fjernet. Fortsett forsiktig hvis kanylen ikke er dekket, og plasser sprøyten i beholderen for skarpe gjenstander for å unngå skader med kanylen.

**Figur I**



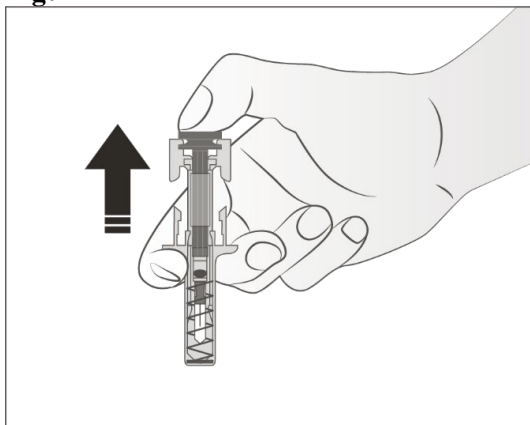
- Når stempelet er presset helt ned, fortsett å trykke ned stempelet for å være sikker på at alt av legemidlet er injisert før du tar kanylen ut av huden.
- Fortsett å trykke ned stempelet mens du tar kanylen ut av huden i samme vinkel som den ble satt inn (se figur J).
- Hvis stempelet ikke kan trykkes ned når kanylen er satt under huden, må du kaste sprøyten i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander og bruke en ny ferdigfylt sprøyte (start igjen fra steg 2). Hvis det fortsatt er vanskeligheter, bør du kontakte helsepersonell.

**Figur J**



- Når kanylen er fjernet fullstendig fra huden, kan du slippe stempelet, og la kanylebeskyttelsen dekke kanylen (se figur K).

**Figur K**

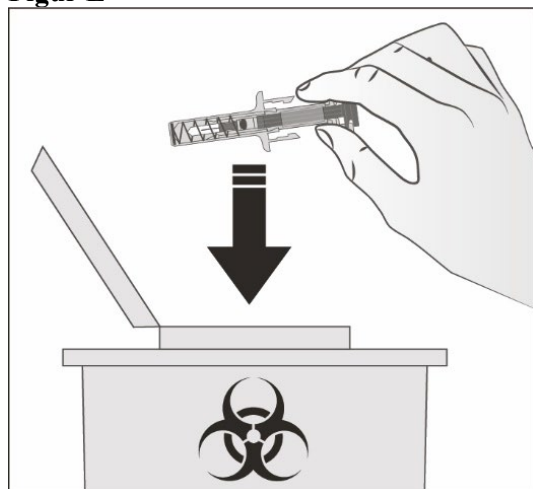


- Dersom du ser bloddråper på injeksjonsstedet kan du presse en steril bomullsdott eller gasbind over injeksjonsstedet i ca. 10 sekunder.
- Ikke gni på injeksjonsstedet.
- Skriv ned dato, klokkeslett og den spesifikke delen av kroppen der du injiserte deg selv. Det kan også være nyttig å skrive ned eventuelle spørsmål eller bekymringer om injeksjonen, slik at du kan spørre helsepersonell.

### Steg 7. Avfallshåndtering av sprøyten

- Ikke sett hetten tilbake på sprøyten igjen.
- Kast brukte sprøyter i en beholder for skarpe gjenstander. Hvis du ikke har en, spør helsepersonell eller apotek om hvor du kan få tak i beholder for skarpe gjenstander eller hvilke type beholdere du kan bruke for å kaste sprøytene dine på en sikker måte (**se figur L**).

**Figur L**



Rådfør deg med helsepersonell for instruksjoner om riktig måte å kaste brukte sprøyter. Det kan være lokale eller offentlige regler for hvordan man skal kaste brukte sprøyter.

Brukte sprøyter eller beholdere for skarpe gjenstander skal ikke kastes i husholdningsavfall og skal ikke resirkuleres.

- Full beholder håndteres som avtalt med helsepersonell eller apotek.
- Oppbevar alltid beholderen for skarpe gjenstander utilgjengelig for barn.

### **Råd til pasienter angående overfølsomhetsreaksjoner (hvis alvorlig, også kjent som anafylaksi)**

Oppsøk umiddelbart medisinsk hjelp dersom du får symptomer som, men ikke begrenset til, f.eks. hudutslett, kløe, frysninger, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller hals, brystmerter, hvesende pust, problemer med å puste eller svelge eller føler deg svimmel eller svak når som helst under eller etter en injeksjon av Tuyory.

### **Råd til pasienter angående tidlig identifikasjon og behandling for å begrense risikoen for en alvorlig infeksjon**

Vær oppmerksom på de første tegn på infeksjon, slik som:

- smerter i kroppen, feber, frysninger
- hoste, ubehag/tetthet i brystet, kortpustethet
- rødhet, varme, uvanlig hevelse i huden eller ledd
- smerter/ømheter i magen og/eller endringer i tarmfunksjonen

Kontakt legen din og oppsøk umiddelbart medisinsk hjelp dersom du tror du er i ferd med å utvikle en infeksjon.

**Kontakt helsepersonell eller apotek for hjelp dersom du har noen bekymringer eller spørsmål angående sprøyten din.**

▼ 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.

### **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

#### **Tuyory 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn** tocilizumab

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke 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, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek 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 Tuyory.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

#### **1. Hva Tuyory er og hva det brukes mot**

Tuyory 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.

Tuyory brukes til behandling av:

- **voksne med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA)**, en autoimmun sykdom, der tidligere behandling har vært ineffektiv.
- **Voksne med alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt**, som ikke tidligere har vært behandlet med metotreksat.

Tuyory reduserer symptomer på RA, slik som smerter og hevelse i leddene, og kan også forbedre din evne til å utføre daglige gjøremål. Det er blitt vist at Tuyory kan utsette ødeleggelsene av brusk og bein i leddene forårsaket av sykdommen, samt forbedre din evne til å utføre vanlige, daglige aktiviteter.

Tuyory gis vanligvis sammen med et annet legemiddel mot RA som heter metotreksat. Tuyory kan også gis alene hvis legen mener at metotreksat ikke er egnet.

- **voksne med en sykdom i blodårer (arterier) som kalles kjempecellearteritt (GCA)**, forårsaket av betennelse i kroppens største blodårer, spesielt de som forsyner blod til hodet og

nakken. Symptomene inkluderer hodepine, utmattelse og smerter i kjeven. Det kan resultere i slag og blindhet.

Tuyory kan redusere smerte og hevelse i pulsårer og vener i hodet, nakken og armer.

GCA blir ofte behandlet med legemidler som kalles steroider. De er vanligvis effektive, men kan ha bivirkninger dersom de brukes ved høye doser over lang tid. Reduksjon av dosen med steroider kan også føre til en oppblussing av GCA. Ved å legge til Tuyory til behandlingen kan steroider brukes i et kortere tidsrom, samtidig som GCA holdes under kontroll.

- **barn og ungdom i alderen 12 år og oppover som har aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA)**, en inflammatorisk sykdom som forårsaker smerter og hevelser i ett eller flere ledd, samt feber og utslett.

Tuyory brukes for å bedre symptomene ved sJIA og kan gis sammen med metotreksat eller alene.

- **barn og ungdom i alderen 12 år og oppover som har aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)**, en inflammatorisk sykdom som forårsaker smerter og hevelser i ett eller flere ledd.

Tuyory brukes til å bedre symptomene på pJIA og kan gis sammen med metotreksat eller alene.

## 2. Hva du må vite før du bruker Tuyory

### Du skal ikke bruke Tuyory

- hvis du eller en pasient (barn) du har omsorg for er **allergisk** overfor tocilizumab eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du eller en pasient (barn) du har omsorg for har en aktiv, alvorlig infeksjon.

Informér legen hvis noe av dette gjelder for deg. Ikke bruk Tuyory.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tuyory.

- **Informér legen din umiddelbart** dersom du får en **allergisk reaksjon**, slik som tetthet i brystet, hvesende pust, alvorlig svimmelhet eller ørhet, hevelse i lepper, tunge eller ansikt eller utslett under eller etter injeksjonen.
- **Ikke ta neste dose før** du har informert legen din OG legen har fortalt deg at du kan ta neste dose, dersom du har opplevd symptomer på allergisk reaksjon etter du har fått Tuyory.
- Dersom du har en **infeksjon**, kortvarig eller langvarig, eller dersom du ofte får infeksjoner. **Informér legen din umiddelbart** dersom du føler deg uvel. Tuyory 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 vil undersøke deg for tegn og symptomer på tuberkulose før du starter behandlingen med Tuyory. Ved symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, slapphet, mild feber), eller hvis annen infeksjon oppstår under eller etter behandlingen, må du umiddelbart fortelle det til legen din.
- Informér legen din dersom du har hatt **tarmsår eller divertikulitt**. Symptomer kan være magesmerter og uforklarlige endringer i avføringsmønster sammen med feber.

- Informer legen din dersom du har en **leversykdom**. Før du bruker Tuyory kan legen velge å ta en blodprøve for å måle leverfunksjonen din.
- Informer legen **dersom pasienten som skal behandles nylig har fått en vaksine**, eller planlegger å bli vaksinert. Det anbefales at alle pasienter har fått alle vaksinene de skal ha før oppstart av behandling med Tuyory. Visse typer vaksiner bør ikke gis under behandling med Tuyory.
- Informer legen din hvis du har **kreft**. Legen vil avgjøre om du likevel kan få Tuyory.
- Informer legen din hvis du har **kardiovaskulære risikofaktorer**, slik som økt blodtrykk og økt kolesterol. Disse faktorene må overvåkes mens du får Tuyory.
- Legen vil følge deg opp nøye hvis du har moderate til alvorlige problemer med **nyrefunksjonen**.
- Hvis du har **vedvarende hodepine**.

Legen din vil ta en blodprøve før du får Tuyory, 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 Tuyory ferdigfylt penn hos barn under 12 år. Tuyory skal ikke gis til barn med sJIA som veier mindre enn 10 kg.

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

### **Andre legemidler og Tuyory**

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.

Tuyory kan påvirke hvordan enkelte legemidler virker, 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
- kalsiumkanal-blokkere (f.eks. amlodipin), brukes til behandling av høyt blodtrykk
- teofyllin, brukes til behandling av astma
- warfarin eller fenprokumon, brukes som blodfortynnende midler
- fenytoin, brukes til 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, er det ikke anbefalt å bruke Tuyory sammen med andre biologiske legemidler til behandling av RA, sJIA, pJIA eller GCA.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

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

**Kvinner som kan bli gravide (fertile kvinner) må bruke sikker prevensjon** under og opptil 3 måneder etter behandlingen.

**Avbryt ammingen hvis du skal få Tuyory** og snakk med legen din. Før du starter å amme bør du ha fått siste dose av Tuyory for minst 3 måneder siden. Det er ikke kjent om Tuyory skilles ut i morsmelk.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

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

### **Tuyory inneholder polysorbat**

Dette legemidlet inneholder 0,27 mg polysorbat 80 (E 433) i hver ferdigfylte penn med 162 mg/0,9 ml. Dette tilsvarer 0,3 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Informer legen hvis du eller barnet ditt har kjente allergier.

## **3. Hvordan du bruker Tuyory**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Behandlingen blir forskrevet og startet opp av lege med erfaring i diagnostikk og behandling av RA, sJIA, pJIA eller GCA.

### **Anbefalt dose**

Dosering for alle voksne med RA eller GCA er 162 mg (innholdet av 1 ferdigfylt penn) gitt én gang i uken.

### **Ungdom med sJIA (i alderen 12 år og oppover)**

#### **Den vanlige dosen med Tuyory avhenger av pasientens vekt.**

- Hvis pasienten veier **mindre enn 30 kg**: dosen er 162 mg (innholdet i 1 ferdigfylt penn) én gang annenhver uke.
- Hvis pasienten veier **30 kg eller mer**: dosen er 162 mg (innholdet i 1 ferdigfylt penn) én gang hver uke.

Den ferdigfylte pennen bør ikke brukes til å behandle barn under 12 år.

### **Ungdom med pJIA (i alderen 12 år og oppover)**

#### **Den vanlige dosen med Tuyory avhenger av pasientens vekt.**

- Hvis pasienten veier **mindre enn 30 kg**: dosen er 162 mg (innholdet i 1 ferdigfylt penn) én gang hver tredje uke.
- Hvis pasienten veier **30 kg eller mer**: dosen er 162 mg (innholdet i 1 ferdigfylt penn) én gang annenhver uke.

Den ferdigfylte pennen bør ikke brukes til å behandle barn under 12 år.

Tuyory blir gitt som en injeksjon under huden (*subkutan*). Ved oppstart kan lege eller sykepleier injisere Tuyory. Legen din kan imidlertid bestemme at du kan injisere Tuyory selv. I så fall vil du få opplæring i hvordan du injiserer Tuyory selv. Foreldre og omsorgspersoner vil få opplæring i hvordan man injiserer Tuyory for pasienter som ikke kan injisere selv, slik som barn.

Ikke bruk dette legemidlet hvis det er uklart eller inneholder partikler, har en annen farge enn fargeløs til gulaktig, eller hvis noen del av den ferdigfylte pennen ser ut til å være skadet.

Etter at hetten er fjernet, må injeksjonen startes innen **3 minutter** (se avsnitt 5 i pakningsvedlegget).

Snakk med legen din dersom du har spørsmål om å sette injeksjoner på deg selv eller på en pasient, som er en ungdom du har omsorg for. Du finner detaljerte «Bruksanvisning for administrering» på slutten av dette pakningsvedlegget.

#### **Dersom du bruker for mye av Tuyory**

Siden Tuyory gis i en ferdigfylt penn er det lite sannsynlig at du vil få for mye. Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du likevel er bekymret.

#### **Dersom en voksen med RA eller GCA eller en ungdom med sJIA glemmer eller går glipp av en dose**

Det er veldig viktig å bruke Tuyory nøyaktig som forskrevet av legen. Hold oversikt over din neste dose.

- Dersom du glemmer å ta din ukentlige dose, men husker det innen 7 dager, ta dosen på den neste planlagte dato.
- Dersom du glemmer å ta dosen som du tar annenhver uke, men husker det innen 7 dager, injiser dosen så snart du husker det, og ta neste dose til vanlig planlagt tid.
- Dersom du glemmer dosen din som du tar ukentlig eller annenhver uke i mer enn 7 dager før du husker det, eller du er usikker på når du skal injisere Tuyory, kontakt lege eller apotek.

#### **Dersom en ungdom med pJIA glemmer eller går glipp av en dose**

Det er veldig viktig å bruke Tuyory nøyaktig som forskrevet av legen. Hold oversikt over den neste dose.

- Dersom en dose er glemt, men du husker det innen 7 dager, injiser en dose så snart du husker det og gi neste dose til vanlig planlagt tid.
- Dersom en dose er glemt i mer enn 7 dager før du husker det, eller du er usikker på når du skal injisere Tuyory, kontakt lege eller apotek.

#### **Dersom du avbryter behandling med Tuyory**

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

Spør lege, apotek 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 etter 3 måneder eller mer etter siste dose Tuyory.

#### **Mulige alvorlige bivirkninger**

**Kontakt umiddelbart legen din dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:**

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

**Allergiske reaksjoner** under eller etter injeksjon:

- pustevansker, tetthet i brystet eller ørhet
- utslett, kløe, elveblest, hevelse i lepper, tunge eller ansikt

**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 1000 personer*

- trøtthet

- magesmerter
- gulsott (gulfarging av hud eller øyne)

### Liste over andre mulige bivirkninger

Hvis du merker noen av disse skal du **snarest mulig** kontakte legen din.

#### Svært vanlige bivirkninger:

*Disse 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
- reaksjoner på injeksjonsstedet

#### Vanlige bivirkninger:

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer*

- lungebetennelse (pneumoni)
- helvetesild (herpes zoster)
- forkjølelssår (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
- munnsår, 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:

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer*

- divertikulitt (feber, kvalme, diaré, forstoppelse, magesmerter)
- røde områder med hevelser i munnen
- høye nivåer av fett (triglyserider) i blodet
- magesår
- nyrestein
- underaktiv skjoldbruskkjertel

#### Sjeldne bivirkninger:

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer*

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

#### Svært sjeldne bivirkninger:

*Disse kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer*

- lavt antall hvite blodceller, røde blodceller og plater i blodprøver
- leversvikt

### Bivirkninger hos barn og ungdom med sJIA eller pJIA

Bivirkninger hos barn og ungdom med sJIA eller pJIA er generelt tilsvarende som hos voksne. Noen bivirkninger er sett oftere hos barn og ungdom: betennelse i nese og hals, hodepine, kvalme og lavere antall hvite blodceller.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek 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](#).<sup>\*</sup> Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Tuyory**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på den ferdigfylte pennen og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – -8 °C). Skal ikke fryses. Etter uttak fra kjøleskap, kan den ferdigfylte pennen oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C.

Oppbevar de ferdigfylte pennene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Ikke bruk legemidlet dersom det er uklart eller inneholder partikler, har en annen farge enn fargeløs til gulaktig, eller noen av delene av den ferdigfylte pennen ser ut til å være skadet.

Den ferdigfylte pennenskal ikke ristes. Etter å ha tatt av hetten må injeksjonen startes innen **3 minutter**, for å forhindre at legemidlet tørker ut og blokkerer kanylen. Dersom den ferdigfylte pennen ikke brukes innen 3 minutter etter at hetten er fjernet, må den kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, og en ny ferdigfylt penn skal brukes.

Hvis den blå indikatoren ikke rører seg etter at du har trykket den ferdigfylte pennen mot huden, skal den ferdigfylte pennen kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander. Ikke prøv å bruke den ferdigfylte pennen på nytt. Injeksjonen skal ikke gjentas med en annen ferdigfylt penn. Kontakt helsepersonell for hjelp.

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

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Tuyory**

- Virkestoff er tocilizumab.  
Hver ferdigfylte penn inneholder 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-valin, L-metionin, polysorbat 80 (E 433), konsentrert fosforsyre (til justering av pH), natriumhydroksid (til justering av pH) og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Tuyory inneholder polysorbat»).

### **Hvordan Tuyory ser ut og innholdet i pakningen**

Tuyory er en injeksjonsvæske, oppløsning. Oppløsningen er fargeløs til svakt gulaktig.

Tuyory leveres som en 0,9 ml ferdigfylt penn som inneholder 162 mg tocilizumab injeksjonsvæske, oppløsning.

Hver pakning inneholder 4 ferdigfylte penner og flerpakning inneholder 12 (3 pakninger med 4) ferdigfylte penner.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

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

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

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

#### **Andre informasjonskilder:**

Detaljert informasjon om dette produktet og det nyeste godkjente opplæringsmaterialet for pasienter er også tilgjengelig ved å skanne QR-koden som er inkludert nedenfor eller esken med en smarttelefon. Den samme informasjonen er også tilgjengelig på følgende URL:  
[www.tuyoryinfo.com](http://www.tuyoryinfo.com)

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](http://www.felleskatalogen.no).

## Hva du må vite for å bruke Tuyory ferdigfylt penn på en sikker måte.

Les og følg bruksanvisningen som følger med Tuyory ferdigfylte penn før du begynner å bruke den og hver gang du henter ut en ny pakke på resept. Før du begynner å bruke Tuyory ferdigfylt penn for første gang, må du passe på at helsepersonell har vist deg hvordan den skal brukes riktig.

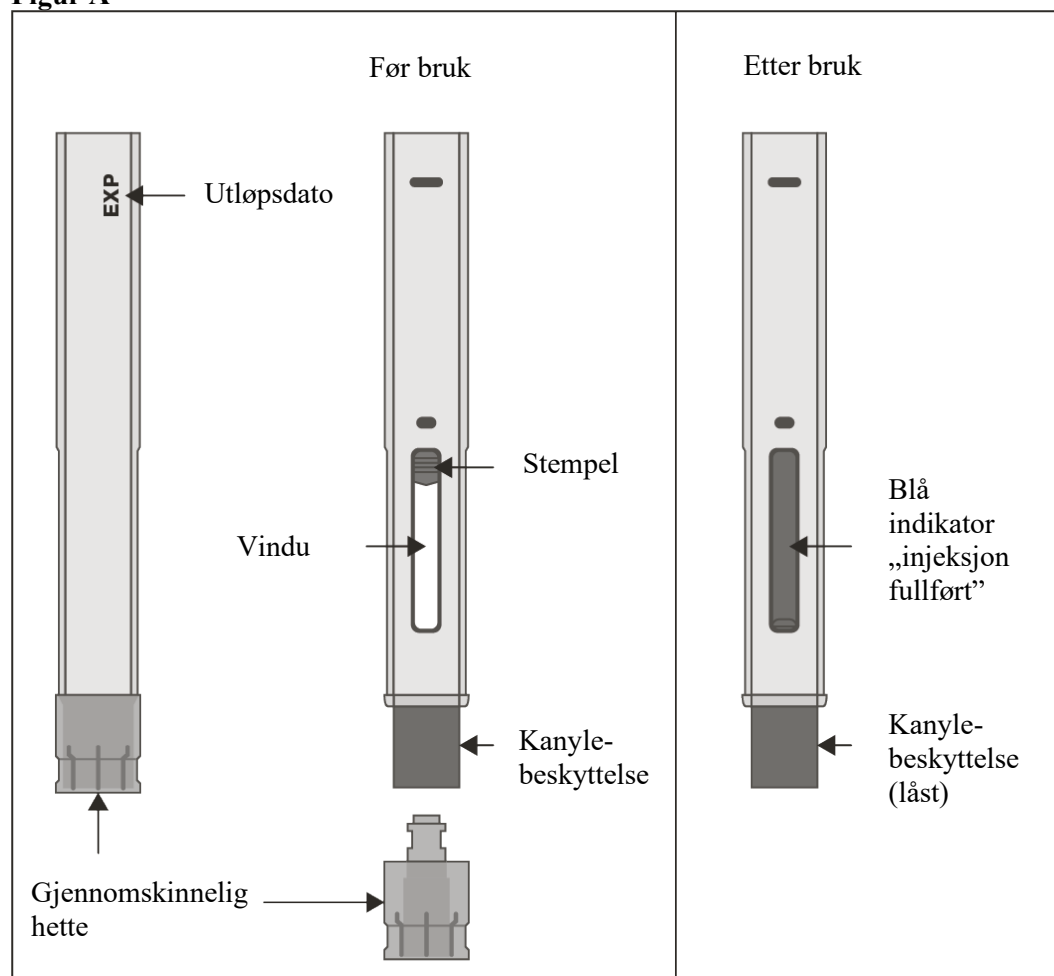
**Viktig:** Oppbevar ubrukte ferdigfylte penner i ytteremballasjen og oppbevar den i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C. **Skal ikke** fryses. Etter uttak fra kjøleskap, kan den ferdigfylte pennen oppbevares i opptil 2 uker ved høyst 30 °C.

Oppbevar alltid de ferdigfylte pennene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fuktighet.

- Ikke fjern hetten fra den ferdigfylte pennen før du er klar til å injisere Tuyory.
- Forsøk aldri å ta fra hverandre den ferdigfylte pennen.
- Ikke bruk den samme ferdigfylte pennen om igjen.
- Ikke bruk den ferdigfylte pennen gjennom klær.
- Ikke legg den ferdigfylte pennen fra deg uten tilsyn.
- Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bestandtdeler ferdigfylt penn (se figur A)

Figur A

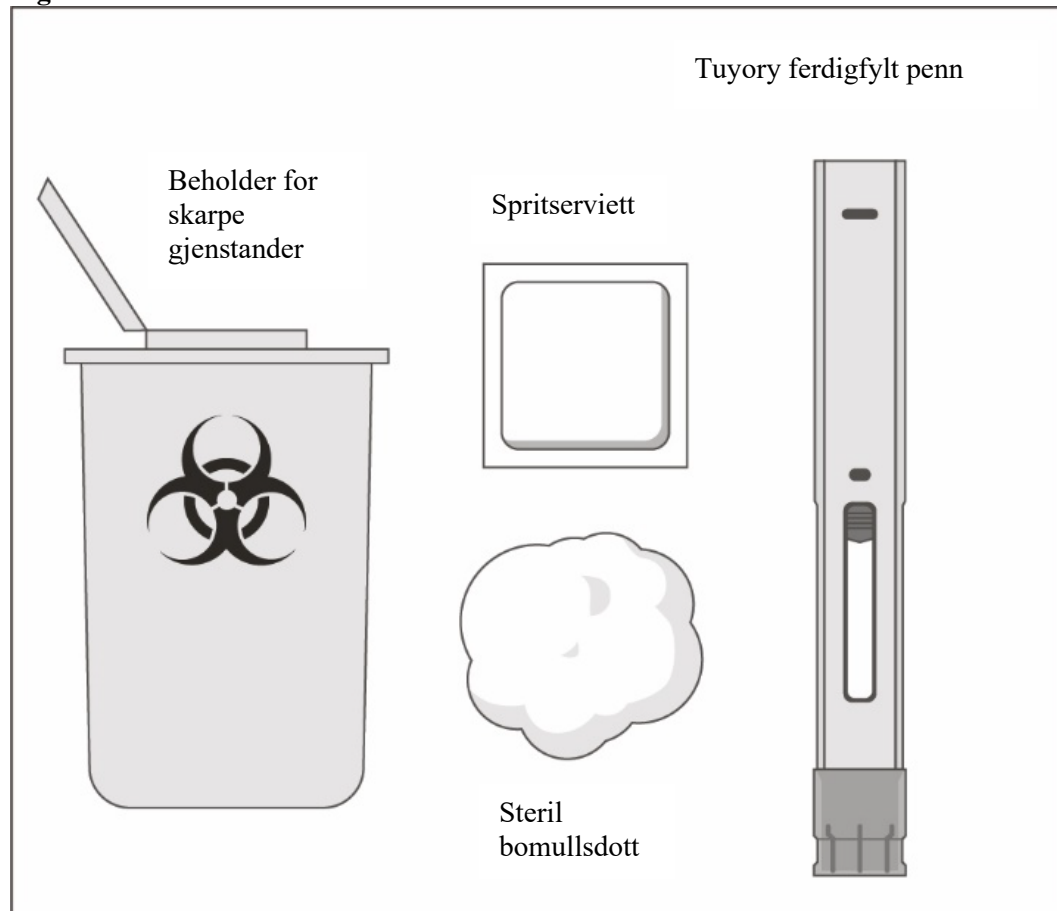


## Nødvendig utstyr for en injeksjon med Tuyory ferdigfylt penn (se figur B):

- 1 Tuyory ferdigfylt penn
- 1 spritserviett

- 1 steril bomullsdott eller gasbind
- 1 beholder for skarpe gjenstander for sikker avfallshåndtering av hetten til den ferdigfylte pennen og den brukte ferdigfylte pennen (se **Steg 4 «Kast den ferdigfylte pennen»**)

**Figur B**



### Steg 1. Forberedelse av injeksjon med Tuyoory

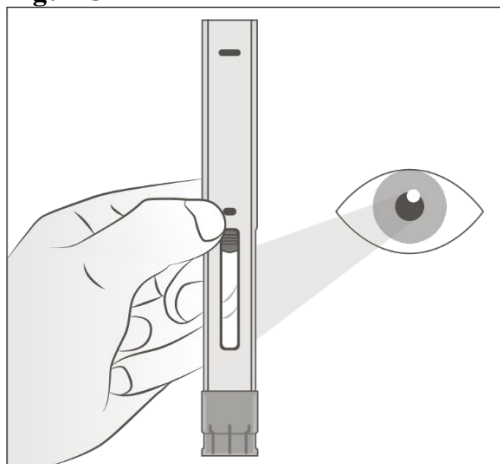
Finn et komfortabelt sted med en ren, flat arbeidsflate. Ta esken med den ferdigfylte pennen ut av kjøleskapet.

- Dersom du åpner esken for første gang, kontroller at den er forseglet. **Ikke bruk** den ferdigfylte pennen hvis det ser ut som at esken allerede har vært åpnet.
- Kontroller at den ferdigfylte pennen ikke er skadet. **Ikke bruk** Tuyoory ferdigfylt penn hvis esken ser skadet ut.
- **Kontroller utløpsdatoen på esken til den ferdigfylte pennen. Ikke bruk** den ferdigfylte pennen hvis utløpsdatoen har passert, fordi det kan hende at det ikke er trygt å bruke pennen.
- Åpne esken og ta 1 Tuyoory ferdigfylt penn til engangsbruk ut av esken.
- Sett esken med eventuelle resterende ferdigfylte penner tilbake i kjøleskapet.
- **Kontroller utløpsdatoen på den ferdigfylte Tuyoory-pennen (se figur A). Ikke bruk** den hvis utløpsdatoen har passert, fordi det kan hende at det ikke er trygt å bruke den. Dersom utløpsdatoen har passert, må du kaste den ferdigfylte pennen på en sikker måte i en beholder for skarpe gjenstander og ta en ny penn.
- **Kontroller den ferdigfylte pennen for å være sikker på at den ikke er skadet.** Ikke bruk den ferdigfylte pennen hvis den ser skadet ut eller hvis du ved et uhell har mistet pennen.
- Ikke bruk den ferdigfylte pennen hvis hetten mangler eller ikke er ordentlig festet.
- Legg den ferdigfylte pennen på en ren, flat overflate og la den ferdigfylte pennen varmes opp i 45 minutter, slik at den får romtemperatur. Dersom den ferdigfylte pennen ikke har

romtemperatur, kan det føre til at injeksjonen kjennes ubehagelig og det kan ta lengre tid å injisere.

- **Ikke** fremskynd oppvarmingsprosessen på noen som helst måte, slik som å bruke mikrobølgeovn eller plassere den ferdigfylte pennen i varmt vann.
- **Ikke** la den ferdigfylte pennen varmes opp i direkte sollys.
- **Ikke fjern hetten mens den ferdigfylte Tuyory-pennen varmes opp til romtemperatur.**
- Hold den ferdigfylte Tuyory-pennen med hetten vendt nedover (**se figur C**).

**Figur C**



- Se gjennom det gjennomskinnelige vinduet. Kontroller væsken i den ferdigfylte Tuyory-pennen (**se figur C**). Den skal være klar og fargeløs til gulaktig. **Ikke** injiser Tuyory hvis væsken er uklar, misfarget eller har klumper eller partikler i seg, fordi det kan hende det ikke er trygt å bruke den. Kast den ferdigfylte pennen på en sikker måte i en beholder for skarpe gjenstander og ta en ny penn.
- Vask hendene grundig med såpe og vann.

## Steg 2. Velg og klargjør et injeksjonssted

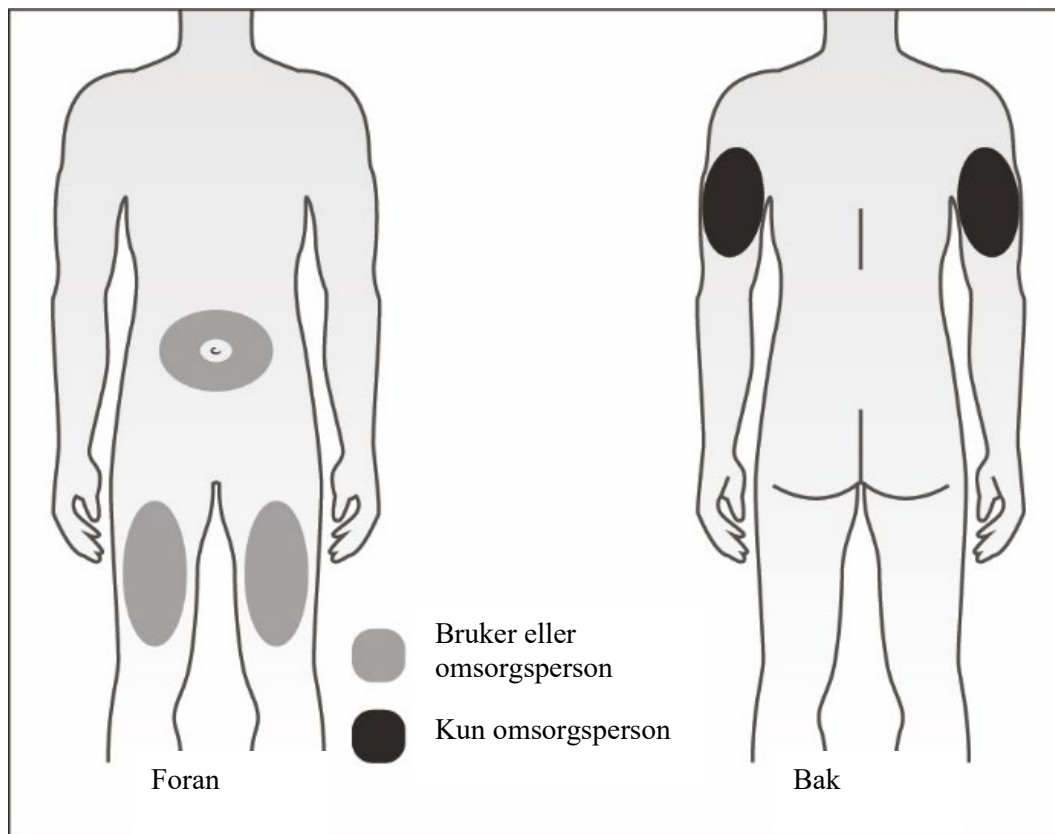
### Velg et injeksjonssted

- Anbefalte injeksjonssteder er foran på låret eller magen, unntatt et område på 5 cm rundt navlen (**se figur D**).
- Dersom en omsorgsperson skal gi injeksjonen, kan også yttersiden av overarmene brukes. Ikke prøv å injisere i overarmen selv (**se figur D**).

### Bytt injeksjonssted hver gang

- Velg et nytt injeksjonssted for hver nye injeksjon, minst 2,5 cm fra forrige injeksjonssted.
- Ikke injiser i føflekker, arr, blåmerker eller områder hvor huden er øm, rød, hard eller ikke er intakt.

**Figur D**



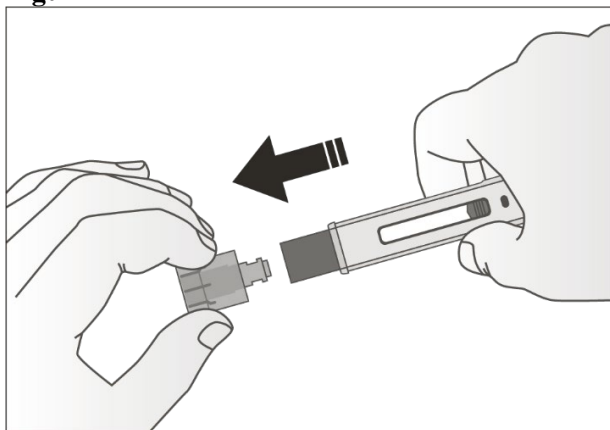
### Klargjør injeksjonsstedet

- Vask det valgte injeksjonsstedet med en spritserviett med en sirkelbevegelse og la det lufttørke for å redusere sjansen for å få en infeksjon. **Ikke** rør injeksjonsstedet igjen før du utfører injeksjonen.
- **Ikke** vift eller blås på det rene området.

### Steg 3. Injiser Tuyory

- Hold den ferdigfylte Tuyory-pennen godt fast med én hånd. Dra hetten bestemt av med den andre hånden (**se figur E**).
- **Ikke** vri på korken. Trekk korken rett av den ferdigfylte pennen.
- Dersom du ikke får til å fjerne den hetten, må du spørre en omsorgsperson om hjelp eller rådføre deg med helsepersonell.

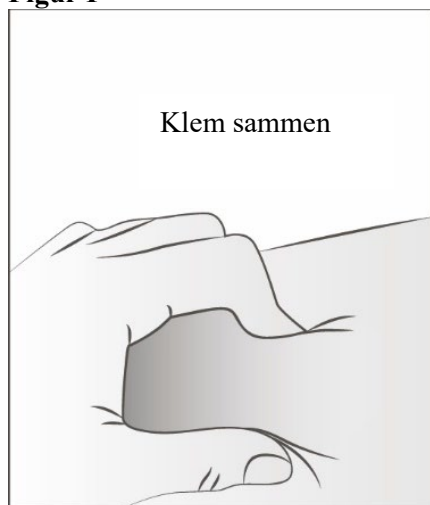
**Figur E**



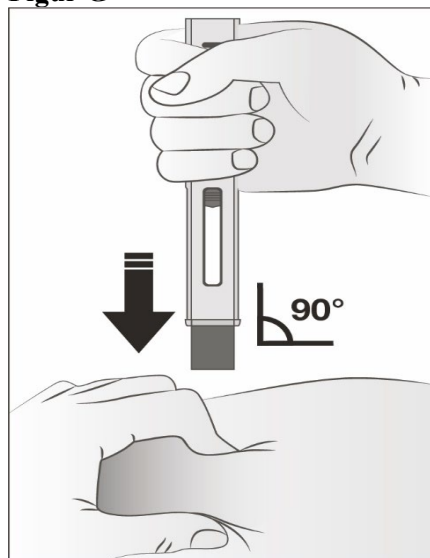
**Viktig: Ikke rør kanylebeskyttelsen som er på tuppen av den ferdigfylte pennen (det er her kanylen kommer ut) (se figur A).**

- Kast hetten i en beholder for skarpe gjenstander.
- Etter at du har fjernet hetten, er den ferdigfylte pennen klar til bruk. Dersom den ferdigfylte pennen ikke brukes innen 3 minutter etter at hetten er fjernet, må pennen kastes i beholderen for skarpe gjenstander og en ny ferdigfylt penn må brukes.
- Aldri sett hetten tilbake på pennen etter at den er fjernet.
- Hold den ferdigfylte pennen komfortabelt i én hånd ved å holde i den øvre delen, slik at du kan se vinduet på den ferdigfylte pennen.
- Bruk den andre hånden til å forsiktig klype i hudområdet du vasket for å forberede et injeksjonssted. (se figur F). Den ferdigfylte pennen krever et stramt injeksjonssted for at den skal aktiveres på riktig måte.

**Figur F**



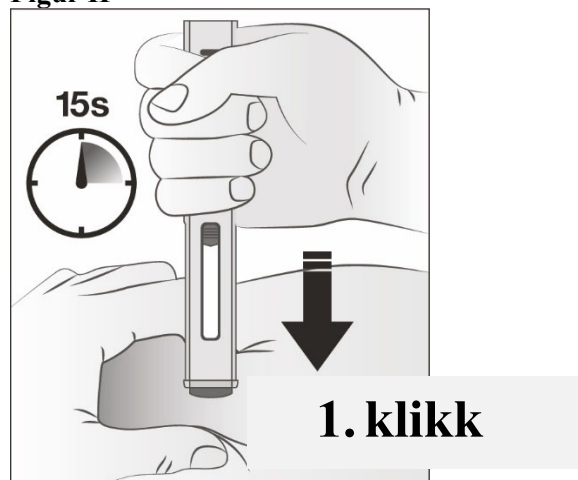
**Figur G**



- Det er viktig at du klyper i huden for å sikre at du injiserer under huden (i fettvev), men ikke dypere (i muskel). Injeksjonen kan oppleves ubehagelig dersom den injiseres i en muskel.
- Plasser kanylebeskyttelsen på den ferdigfylte pennen mot den sammenklemte huden med en vinkel på 90 grader (se figur G).
- Det er viktig å ha en korrekt vinkel for å være sikker på at legemidlet havner under huden (i fettvev), ellers kan injeksjonen bli smertefull og det kan hende legemidlet ikke virker.

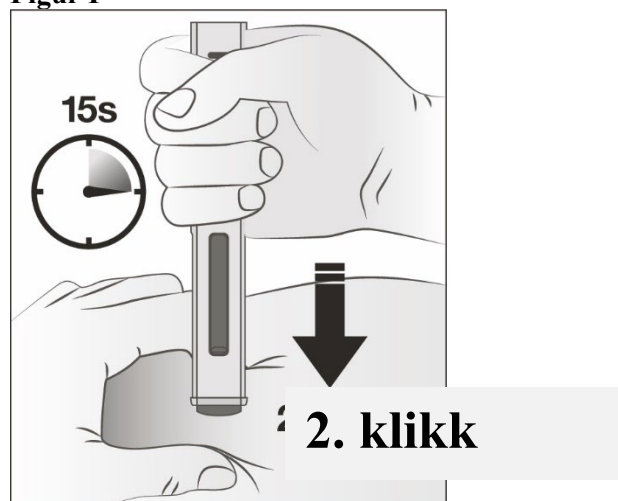
- Trykk og hold kanylebeskyttelsen godt fast i en 90 graders vinkel mot den sammenklemte huden for å starte injeksjonen. Et første «klikk» signaliserer starten av injeksjonen (se figur H).

**Figur H**



- Fortsett å klype huden sammen mens du holder den ferdigfylte pennen på plass.
- **Ikke** flytt, vipp, vri eller roter den ferdigfylte pennen under injeksjon.
- **Ikke** endre injeksjonsvinkelen etter at kanylen er stukket inn i huden. Endring av vinkelen kan føre til at kanylen bøyer seg eller brytter av. En bøyd eller ødelagt kanyle kan bli sittende fast i kroppen eller forbli helt under huden.
- Fortsett å holde den ferdigfylte pennen godt på plass mot huden til det andre «klikket» høres og den blå indikatoren slutter å bevege seg og fyller hele visningsvinduet (se figur I).
- Kontroller vinduet for å se at det er fylt med den blå indikatoren før pennen løftes bort fra huden.
- Løft den ferdigfylte pennen rett ut av injeksjonsstedet med en vinkel på 90 grader. Ikke vipp den ferdigfylte pennen under fjerning (se figur J).
- Injeksjonen kan ta opptil **15 sekunder**.

**Figur I**

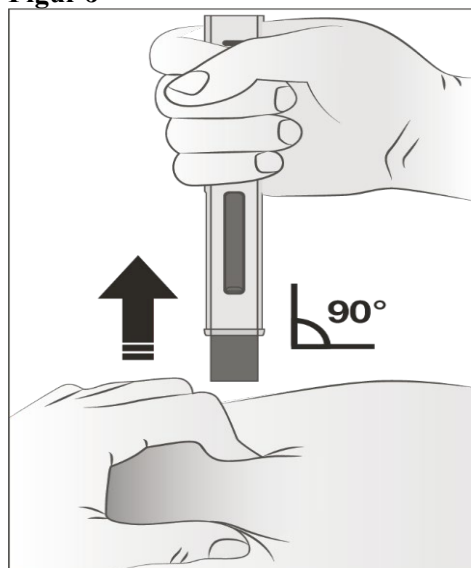


Injeksjonen er nå fullført. Kanylen forblir skjult av kanylebeskyttelsen som beskytter mot kanylestikkskader.

- Dersom vinduet ikke er fylt med den blå indikatoren kan det hende:

- Kanylebeskyttelsen har ikke gått i lås. Ikke rør kanylebeskyttelsen på den ferdigfylte pennen, fordi du kan stikke deg selv med kanylen. Dersom kanylen ikke er dekket av beskyttelsen, kast den ferdigfylte pennen forsiktig i beholderen for skarpe gjenstander for å unngå skader fra kanylen.
- Du har ikke fått hele dosen din med Tuyory. Ikke prøv å bruke den ferdigfylte pennen på nytt. Ikke gjenta injeksjonen med en annen ferdigfylt penn. Rådfør deg med helsepersonell.

**Figur J**



#### **Etter injeksjonen**

- Det kan komme en liten blødning fra injeksjonsstedet. Du kan trykke en bomullsdott eller gasbind mot injeksjonsstedet.
- **Ikke gni** på injeksjonsstedet.
- Om nødvendig kan du dekke injeksjonsstedet med en liten bandasje.

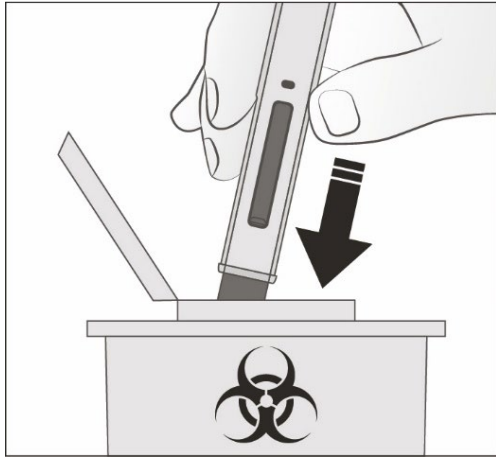
#### **Steg 4. Kast den ferdigfylte pennen**

- Den ferdigfylte Tuyory-pennen skal ikke brukes flere ganger.
- Kast den brukte ferdigfylte pennen i beholderen for skarpe gjenstander (se **“Hvordan kaster jeg brukte ferdigfylte penner?”**)
- **Ikke sett hetten tilbake** på den ferdigfylte pennen.
- **Dersom en annen person gir injeksjonen, må denne personen også være forsiktig når den ferdigfylte pennen trekkes ut og kastes for å unngå uhell med å skade seg på kanylestikk og overføring av infeksjon.**

#### **Hvordan kaster jeg brukte ferdigfylte penner?**

- Kast din brukte Tuyory ferdigfylt penn og hetten i en beholder for skarpe gjenstander rett etter bruk (se **figur K**).
- **Ikke kast den ferdigfylte pennen og hetten sammen med vanlig husholdningsavfall eller sammen med avfall til resirkulering.**

**Figur K**



- Full beholder håndteres som avtalt med helsepersonell eller apotek.
- Oppbevar alltid beholderen for skarpe gjenstander utilgjengelig for barn.

**Oppbevar Tuyory ferdigfylte penn og avfallsbeholderen utilgjengelig for barn. Registrer injeksjonen din**

- Skriv ned dato, klokkeslett og den spesifikke delen av kroppen der du injiserte deg selv. Det kan også være nyttig å skrive ned eventuelle spørsmål eller bekymringer angående injeksjonen, slik at du kan spørre helsepersonell.

**Hvis du har spørsmål eller bekymringer angående Tuyory ferdigfylte penn, snakk med helsepersonell som er kjent med Tuyory.**

