

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

Tyenne 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 0,96 mg natrium og 0,8 mg (0,2 mg/ml) polysorbat 80.

Hvert hetteglass på 200 mg inneholder 2,4 mg natrium og 2 mg (0,2 mg/ml) polysorbat 80.

Hvert hetteglass på 400 mg inneholder 4,8 mg natrium og 4 mg (0,2 mg/ml) polysorbat 80.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar og fargeløs til lysegul oppløsning med en pH på 5,7-6,3 og en osmolalitet på 200-300 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt (RA)

Tyenne, i kombinasjon med metotreksat, er indisert til:

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

Hos disse pasientene kan Tyenne 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.

Koronavirussykdom 2019 (covid-19)

Tyenne 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)

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

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)

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

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

Tyenne 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 Tyenne skal få utdelt pasientkort.

Dosering

RA-pasienter

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

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

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

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

- Unormale leverenzymverdier

Laboratorieverdi	Tiltak
> 1 til 3 x 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 behandlingen inntil alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normalisert. Start opp igjen behandlingen med 4 mg/kg eller 8 mg/kg, iht. det som er klinisk hensiktsmessig.
> 3 til 5 x ULN	Avbryt dosering med tocilizumab inntil < 3 x ULN og følg anbefalinger over for > 1 til 3 x ULN.

(bekreftet ved gjentatte prøver, se pkt. 4.4)	Ved vedvarende forhøyede verdier $> 3 \times \text{ULN}$, seponer behandlingen.
$> 5 \times \text{ULN}$	Seponer behandlingen.

- Lavt absolutt nøytrofiltall (ANC)

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

Laboratorieverdi (celler $\times 10^9/\text{liter}$)	Tiltak
ANC > 1	Oppretthold doseringen.
ANC 0,5 til 1	Avbryt dosering med tocilizumab. Når ANC øker $> 1 \times 10^9/\text{liter}$, gjenoppta behandling med 4 mg/kg og øk til 8 mg/kg iht. det som er klinisk hensiktsmessig.
ANC $< 0,5$	Seponer behandlingen.

- Lavt platetall

Laboratorieverdi (celler $\times 10^3/\text{mikroliter}$)	Tiltak
50 til 100	Avbryt dosering med tocilizumab. Når platetallet $> 100 \times 10^3/\text{mikroliter}$, gjenoppta behandling med 4 mg/kg og øk til 8 mg/kg iht. det som er klinisk hensiktsmessig.
< 50	Seponer behandlingen.

Covid-19-pasienter

Anbefalt dose 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 forverrer eller ikke forbedrer seg etter første dose, kan én ekstra infusjon av 8 mg/kg tocilizumab administreres. Intervallet mellom de to infusjonene skal være minst 8 timer.

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

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

Type laboratorietest	Laboratorieverdi	Tiltak
Leverenzymverdi	$\geq 10 \times \text{ULN}$	Administrering av tocilizumab anbefales ikke
Absolutt nøytrofiltall	$< 1 \times 10^9/\text{liter}$	
Platetall	$< 50 \times 10^3/\text{mikroliter}$	

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) (voksne, barn og ungdom)

Anbefalt dose 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 forbedring av tegn og symptomer på CRS etter første dose, kan inntil 3 ekstra 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 doseanbefalinger.

Pediatrisk populasjon

sJIA-pasienter

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

Sikkerhet og effekt av intravenøs tocilizumab hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

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

- Unormale leverenzymverdier

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

- Lavt absolutt nøytrofiltall (ANC)

Laboratorieverdier (celler x 10 ⁹ /liter)	Tiltak
ANC > 1	Oppretthold doseringen.
ANC 0,5 til 1	Avbryt dosering med tocilizumab. Gjenoppta behandling når ANC øker til > 1 x 10 ⁹ /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 x 10 ³ /mikroliter)	Tiltak
50 til 100	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig. Avbryt dosering med tocilizumab. Gjenoppta behandlingen når platetallet er > 100 x 10 ³ /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 administrasjon. Endring av dosen skal bare skje på bakgrunn av en vedvarende endring av pasientens kroppsvekt over tid.

Sikkerhet og effekt av intravenøs tocilizumab hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. 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 laboratoriesvar som i tabellen under. Dersom det er hensiktsmessig, bør dosen av samtidig administrert metotreksat og/eller andre legemidler modifiseres eller seponeres, og administrasjonen av tocilizumab bør avbrytes inntil den kliniske situasjonen er vurdert. Da det er mange komorbide tilstander som kan påvirke laboratorieverdiene ved pJIA, bør beslutningen om å seponere Tynne på grunn av unormale laboratoriesvar, være basert på en klinisk vurdering av den enkelte pasienten.

- Unormale leverenzymverdier

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

- Lavt absolutt nøytrofiltall (ANC)

Laboratorieverdier (celler x 10⁹/liter)	Tiltak
ANC > 1	Oppretthold doseringen.
ANC 0,5 til 1	Avbryt doseringen med tocilizumab. Gjenoppta behandling når ANC øker til > 1 x 10 ⁹ /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 x 10³/mikroliter)	Tiltak
50 til 100	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig. Avbryt dosering med tocilizumab. Gjenoppta behandling når platetallet er > 100 x 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, Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) (voksne og barn) underavsnitt.

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).

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

Dette legemidlet skal fortynnes aseptisk til et sluttvolum på 100 ml med steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %).

For instruksjoner vedrørende fortynning 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 injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %).

For instruksjoner om fortynning 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). Det bør utvises 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 infeksjonssymptomer skal vurderes når en pasient evalueres for mulig infeksjon. Pasienter (også inkludert yngre barn med sJIA eller pJIA som ikke har evne til å kommunisere sine symptomer) og foreldre/foresatte av sJIA- eller pJIA-pasienter, skal informeres om at de bør kontakte lege umiddelbart dersom symptomer på infeksjon oppstår, for å sikre rask undersøkelse og adekvat behandling.

Tuberkulose (TB)

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

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

Viral reaktivering

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

Komplikasjoner til divertikulitt

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

Hypersensitivitetsreaksjoner

Alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner har blitt rapportert i forbindelse med infusjon av tocilizumab (se pkt. 4.8). Slike reaksjoner kan være mer alvorlig og potensielt dødelige for pasienter som har opplevd hypersensitivitetsreaksjoner under tidligere infusjoner, selv om de har fått forbehandling med kortikosteroider og antihistaminer. Egnede behandling bør være tilgjengelig for øyeblikkelig bruk dersom det oppstår en anafylaktisk reaksjon under behandlingen. Hvis en anafylaktisk reaksjon eller annen alvorlig hypersensitivitet/alvorlig infusjonsrelatert reaksjon inntreffer, skal behandling med 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 forhøyede hepatiske transaminaser. Det bør derfor utvises forsiktighet når behandling av pasienter med aktiv leversykdom eller nedsatt leverfunksjon vurderes (se pkt. 4.2 og 4.8).

Levertoksisitet

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

Det er observert alvorlige tilfeller av behandlingsinduserte 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 behandlingen. Tilfeller av leversvikt som resulterte i levertransplantasjon er rapportert. Pasientene skal rådes til å søke medisinsk hjelp øyeblikkelig ved tegn og symptomer på leverskade.

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

Hematologiske forandringer

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

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

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

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

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

Lipidverdier

Økning i lipidverdier inkludert total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglyserider har vært observert hos pasienter behandlet med tocilizumab (se pkt. 4.8). Hos flertallet av pasientene var det ikke tegn på økt forekomst av atherogenese, og pasienter med økt total kolesterol responderte på behandling med lipidsenkende legemidler.

Hos 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

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

Maligne lidelser

Pasienter med RA har økt risiko for maligne lidelser. Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for malignitet. 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 bør 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, spesielt pJIA- og sJIA-pasienter, er a jour 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 ikke dette legemidlet administreres dersom pasienten har noen andre pågående alvorlige aktive infeksjoner. Helsepersonell bør utvise forsiktighet når de vurderer bruk av tocilizumab hos pasienter med en historie av tilbakevendende eller kroniske infeksjoner eller med

underliggende tilstander (f.eks. divertikulitt, diabetes og interstitiell lungesykdom) som kan predisponere pasienter for infeksjoner.

Levertoksisitet

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

Hematologiske forandringer

Hos covid-19-pasienter som utvikler $ANC < 1 \times 10^9/l$ eller trombocytter $< 50 \times 10^3/\text{mikroliter}$ frarådes administrering av behandlingen. Nøytrofile granulocytter og trombocytter bør monitoreres i henhold til gjeldende standard klinisk praksis, se pkt. 4.2.

Pediatrisk populasjon

sJIA-pasienter

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

Natrium

Etter fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder dette legemidlet 221,6 mg natrium per maksimal dose på 800 mg. Dette tilsvarer 11,1 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 0,8 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass med 80 mg, 2 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass med 200 mg og 4 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass med 400 mg. Dette tilsvarer 0,2 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 metotreksateksposeringen.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner 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.

Tocilizumab 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 tocilizumab skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tocilizumab har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, 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 mest alvorlige bivirkningene var alvorlige infeksjoner, komplikasjoner til divertikulitt, og overfølsomhetsreaksjoner.

Covid-19

De mest vanlige 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 etter MedDRA-organklasser. Tilhørende frekvenskategori for hver bivirkning er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),

mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og frekvens ikke kjent (kan ikke estimeres utifra 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- organklassesyse- tem	Frekvenskategorier med foretrukne betegnelser				
	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				Anafylak- si (dødelig) 1, 2, 3	
Endokrine sykdommer			Hypotyreoidisme		
Stoffskifte- og ernæringsbetinge- de sykdommer	Hyper- kolesterolemi*		Hyper- triglyseridemi		
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, Svimmelhet			
Øyesykdommer		Konjunktivit t			
Karsykdommer		Hypertensjo n			
Sykdommer i respirasjonsorgan- er, thorax og mediastinum		Hoste, Dyspné			
Gastrointestinale sykdommer		Abdominale smerter, Munnulcera- sjon, Gastritt	Stomatitt, Magesår		
Sykdommer i lever og				Behandli- ngs-	Leversvikt

MedDRA- organklassesy- stem	Frekvenskategorier med foretrukne betegnelser				Svært sjeldne
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	
galleveier				indusert leverskad e, Hepatitt, Gulsott	
Hud- og underhuds- sykdommer		Utslett, Pruritus, Urtikaria		Stevens- Johnson syndrom ³	
Sykdommer i nyre og urinveier			Nefrolitt		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsst edet		Perifert ødem, Hypersensiti vitets- reaksjoner			
Undersøkelser		Forhøyede hepatiske transaminas er, Vektøkning, Forhøyet total bilirubin*			

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

¹ Se pkt. 4.3

² Se pkt. 4.4

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

Pasienter med Covid-19

Sikkerhetsevalueringen av dette legemidlet 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-organklassesytem i tabell 2, har blitt fastslått fra hendelser som oppstod hos minst 3 % av tocilizumab-behandlede pasienter og mer vanlig enn hos pasienter på placebo i den samlede sikkerhetsevaluerbare populasjonen fra de kliniske studiene ML42528, WA42380 og WA42511.

Tabell 2. Liste over bivirkninger¹ identifisert fra den samlede sikkerhetsevaluerbare populasjonen fra kliniske studier med tocilizumab hos COVID 19-pasienter²

<u>MedDRA organklassesytem</u>	<u>Vanlige</u>
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

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

²Inkluderer fastslåtte 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-organklasser. 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 ($\geq 1/1\,000$ 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 metotekstrat.

MedDRA organklasser	Foretrukket term (PT)	Frekvens		
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
	Øvre luftveisinfeksjoner	pJIA, sJIA		
	Nasofaryngitt	pJIA, sJIA		
Nevrologiske sykdommer				
	Hodepine	pJIA	sJIA	
Gastrointestinale sykdommer				
	Kvalme		pJIA	
	Diaré		pJIA, sJIA	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
	Infusjonsrelaterte reaksjoner		pJIA ¹ , sJIA ²	
Undersøkelser				
	Økte levertransaminaser		pJIA	
	Redusert nøytrofilitall	sJIA	pJIA	
	Redusert trombocytaltall		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 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 langtids eksponering var den totale hyppigheten av infeksjoner med tocilizumab 108 hendelser per 100 pasientår.

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

alvorlige infeksjoner 3,6 hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk tocilizumab og 1,5 hendelser per 100 pasientår i gruppen som fikk metotreksat.

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

Interstitiell lungesykdom

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

Gastrointestinale perforasjoner

I løpet av de kontrollerte 6-måneders kliniske studiene var raten av gastrointestinale perforasjoner 0,26 tilfeller per 100 pasientår med tocilizumabterapi. I populasjonen for langtidseksponering var den totale raten av gastrointestinale perforasjoner 0,28 tilfeller per 100 pasientår. Rapporter om gastrointestinale perforasjoner fra 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 gitt 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 enn med dosering 8 mg/kg. Klinisk signifikante hypersensitivitetsreaksjoner 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).

Immunogenisitet

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

Nøytrofiler

I de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod reduksjon i antall nøytrofile granulocytter $< 1 \times 10^9/l$ 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 $< 1 \times 10^9/l$ gjorde det innen 8 uker etter terapistart. Reduksjon til $< 0,5 \times 10^9/l$ 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 de 6-måneders kontrollerte kliniske studiene.

Blodplater

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

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

Svært sjeldne tilfeller av pancytopeni er rapportert etter markedsføring.

Økning av hepatiske transaminaser

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

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

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

Lipidparametere

I de kontrollerte 6-måneders studiene ble økning av lipidparametere som total kolesterol, triglyserider, LDL-kolesterol og/eller HDL-kolesterol ofte observert. Ved rutinemonitorering fikk ca. 24 % av pasientene som fikk tocilizumab i kliniske studier påvist vedvarende økning i total kolesterol $\geq 6,2$ mmol/l, og 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

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

Pediatrisk populasjon

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

Infeksjoner

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

Infusjonsrelaterte reaksjoner

For pJIA-pasienter er infusjonsrelaterte reaksjoner definert som alle bivirkninger som oppstod under eller innen 24 timer etter infusjonen. I hele befolkningen som ble eksponert for tocilizumab, opplevde 11 pasienter (5,9 %) infusjonsrelaterte reaksjoner under infusjonen og 38 pasienter (20,2 %) opplevde en bivirkning innen 24 timer etter en infusjon. De vanligste bivirkningene som oppstod under infusjon var hodepine, kvalme og hypotensjon. De vanligste bivirkningene innen 24 timer etter infusjon var svimmelhet og hypotensjon. Generelt, observerte bivirkninger under eller innen 24 timer etter en infusjon var av samme type som de som var sett i RA og sJIA pasienter, se pkt. 4.8.

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

Immunogenisitet

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

Nøytrofiler

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

Blodplater

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

Forhøyede levertransaminaser

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

Lipidparametre

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger hos sJIA-pasienter

Sikkerhetsprofilen for intravenøs tocilizumab ved sJIA er studert hos 112 pasienter i alderen 2 til 17 år. I den 12-ukers, dobbeltblinde kontrollerte delen av studien ble 75 pasienter behandlet med tocilizumab (8 mg/kg eller 12 mg/kg avhengig av kroppsvekt). Etter 12 uker eller ved tidspunktet for bytte 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 gitt i tabell 3. Sammenlignet med den voksne RA-populasjonen, var tilfeller av nasofaryngitt, nedsatt antall nøytrofile, forhøyet nivå levertransaminaser og diaré, hyppigere rapportert hos sJIA-populasjonen. Tilfeller av økt kolesterol var rapportert med en lavere frekvens hos sJIA-populasjonen enn hos RA-populasjonen.

Infeksjoner

I den 12-ukers kontrollerte delen av studien var den totale infeksjonsraten i gruppen med intravenøs tocilizumab 344,7 per 100 pasientår, mot 287,0 per 100 pasientår i placebogruppen. I den åpne forlengelsesfasen (Del II) var den totale infeksjonsraten omtrent den samme; 306,6 per 100 pasientår. I den 12-ukers kontrollerte delen av studien var raten av alvorlige infeksjoner i gruppen med intravenøs tocilizumab 11,5 per 100 pasientår. Etter ett år i den åpne forlengelsesfasen var totalraten av alvorlige infeksjoner stabil; 11,3 per 100 pasientår. Rapporterte alvorlige infeksjoner var omtrent de samme som for RA-pasienter, med tillegg av varicella og otitis media.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner er definert som alle bivirkninger som oppstod under eller innen 24 timer etter infusjonen. I 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. En av disse bivirkningene, urtikaria, ble betraktet som alvorlig.

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

Immunogenisitet

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

Nøytrofiler

Under den rutinemessige laboratorieovervåkingen i 12-ukers kontrollerte delen av studien forekom reduksjon i antall nøytrofiler til under $1 \times 10^9/\text{l}$ hos 7 % av pasientene i tocilizumab-gruppen, mens ingen reduksjon forekom i placebogruppen.

I den åpne forlengelsesfasen forekom en reduksjon av antall nøytrofiler til under $1 \times 10^9/l$, 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 $\leq 100 \times 10^3/\text{mikroliter}$ hos 3 % av pasientene i placebogruppen og hos 1 % i tocilizumab-gruppen.

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

Forhøyede levertransaminaser

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

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

Immunoglobulin G

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

Lipidparametre

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

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 med tocilizumab på opptil 28 mg/kg, selv om doseavhengig nøytropeni ble observert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Tyenne er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency)

<https://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Tocilizumab bindes spesifikt til både løselige og membranbundne IL-6 reseptorer (sIL-6R og mIL-6R). Det er vist at tocilizumab inhiberer sIL-6R- og mIL-6R-mediert signalering. IL-6 er et pleiotropisk proinflammatorisk cytokin som produseres av en rekke celletyper, inkludert T- og B-celler, monocytter og fibroblaster. IL-6 er involvert i forskjellige fysiologiske prosesser som T-celleaktivering, induksjon av immunglobulinsekresjon, induksjon av hepatisk akutfaseprotein-syntese og stimulering av hematopoese. IL-6 synes å være medvirkende i patogenesen av sykdommer som inflammasjonssykdommer, osteoporose og 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 forenlig med effekten på akutfase-reaktanter. Økning i hemoglobinnivå er sett. Dette skyldes at tocilizumab reduserer IL-6-drevet hepcidinproduksjon som øker tilgjengeligheten av jern. Hos 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 individer som ble gitt tocilizumab i doser fra 2 til 28 mg/kg, avtok absolutt nøytrofilitall til sitt laveste nivå 3 til 5 dager etter administrering. Deretter økte antall nøytrofile i et doseavhengig forhold tilbake til baseline. Pasienter med revmatoid artritt viste en lik tendens av absolutt nøytrofilitall etter administrering av tocilizumab (se pkt. 4.8).

Hos covid-19-pasienter med én dose 8 mg/kg tocilizumab administrert intravenøst ble det sett reduksjon i CRP-nivå til normalverdier så tidlig som på dag 7.

RA-pasienter

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

Studie II gikk over to år og hadde planlagte analyser ved uke 24, uke 52 og uke 104. 1 196 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons på metotreksat ble evaluert. Tocilizumab 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt som blindet behandling hver fjerde uke i 52 uker, kombinert med stabil dose metotreksat (10-25 mg ukentlig). Etter uke 52 kunne alle pasientene motta åpen behandling med tocilizumab 8 mg/kg. Av de pasientene som fullførte studien som opprinnelig var randomisert til placebo + metotreksat, fikk 86 % åpen tocilizumab 8 mg/kg i år 2. Det primære endepunktet ved uke 24 var andel pasienter som oppnådde ACR 20-respons. Ved uke 52 og uke 104 var de koprime endepunktene forebygging av leddskade og forbedring av fysisk funksjon.

Studie III evaluerte 623 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons på metotreksat. Tocilizumab 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt 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 behandling, inkludert en eller flere DMARDs. Tocilizumab 8 mg/kg eller placebo ble gitt hver fjerde uke i kombinasjon med stabile doser DMARDs.

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

Klinisk respons

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

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

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

Pasienter i studiene I-V hadde en gjennomsnittlig DAS28 (Disease Activity Score) på 6,5-6,8 ved utgangsnivået. En signifikant reduksjon i DAS28 (gjennomsnittlig forbedring) på 3,1-3,4 fra utgangsnivået ble observert hos pasienter behandlet med tocilizumab sammenlignet med kontrollpasienter (1,3-2,1). Andelen pasienter som oppnådde en klinisk DAS28-remisjon (DAS28 < 2,6) var signifikant høyere hos pasienter som fikk tocilizumab (28-34 %) sammenlignet med 1-12 % av kontrollpasientene etter 24 uker. I studie II oppnådde 65 % av pasientene DAS28 < 2,6 etter uke 104 sammenlignet med 48 % ved 52 uker og 33 % av pasientene ved uke 24.

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

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

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

ACR - American College of Rheumatology (ACR)-kriterier

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotreksat

PBO - Placebo

DMARD - Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler

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

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

Viktig klinisk respons

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

Radiografisk respons

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

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

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

	PBO + MTX (+TCZ fra uke 24) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
« Total Sharp-Genant»-score	1,13	0,29*
Erosjonsscore	0,71	0,17*
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 Tylene i forhold til 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 -0,58 i tocilizumab 8 mg/kg pluss metotreksatgruppen sammenlignet med -0,39 i placebo + metotreksatgruppen. –Gjennomsnittlig endring i HAQ-DI ble opprettholdt til uke 104 i tocilizumab 8 mg/kg pluss metotreksat gruppen (-0,61).

Hemoglobinnivå

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

Tocilizumab versus adalimumab som monoterapi

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

Tabell 6: Effekteresultatet for studie VI (WA19924)

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

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

^b Innsetting av verdier (imputasjon) for manglende data om ikke-respondere.

Korrigert for multiplisitet med Bonferroni-Holm-metoden

i.v. = intravenøst

s.c. = subkutan

TCZ = tocilizumab

ADA = adalimumab

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

Metotreksat-naive, tidlig RA

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

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

		TCZ 8 mg/kg + MTX n = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo n = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX n = 288	Placebo + MTX n = 287
		Primært endepunkt			
DAS28 Remisjon					
uke 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
		Sentrale Sekundære Endepunkter			
DAS 28 remisjon					
uke 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
uke 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
uke 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (justert gjennomsnitt fra baseline)					
uke 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
		Radiografiske endepunkter (gjennomsnitt fra baseline)			
uke 52		0,08***	0,26	0,42	1,14
	Erosjonscore	0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
	Radiografisk ikke-progresjon n (%) (endring fra baseline i mTSS av ≤0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
		Eksplorative endepunkter			
uke 24: ACR/EULAR Boolean Remisjon, n (%)		47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
ACR/EULAR Index Remisjon, n (%)		73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
uke 52: ACR/EULAR Boolean Remisjon, n (%)		59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR Index Remisjon, n (%)		83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modifisert total Sharpscore

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;

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

Covid-19

Klinisk effekt

RECOVERY (Randomisert evaluering av covid-19 terapi) en kollaborativ gruppestudie hos hospitaliserte voksne med diagnose 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 $\geq$ 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 sykdomskaraktistikk 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 kaukasisk 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 % (619/1 754) i tocilizumab + standardbehandlingsarmen og 42 % (754/1 800) 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 makrofagaktiveringssyndrom (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 ≥ 30 kg eller 12 mg/kg til pasienter < 30 kg, og 37 pasienter fikk placeboinfusjon annenhver uke. Nedtrapping av kortikosteroid var tillatt fra uke seks for pasienter som hadde en JIA ACR70-respons. Etter 12 uker eller på tidspunktet for ekskludering på grunn av sykdomsforverring, fikk pasientene i den åpne fasen doser i samsvar med vekten.

Klinisk respons

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

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

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

Responsrate	Tocilizumab n = 75	Placebo n = 37
JIA ACR 30	90,7 % ¹	24,3 %
JIA ACR 50	85,3 % ¹	10,8 %
JIA ACR 70	70,7 % ¹	8,1 %
JIA ACR 90	37,3 % ¹	5,4 %

¹ $p < 0,0001$, tocilizumab vs. placebo

Systemiske effekter

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

Den justerte gjennomsnittlige smerteendring ifølge VAS etter 12 ukers behandling med tocilizumab, var en reduksjon på 41 punkter på en skala fra 0-100, sammenlignet med en reduksjon på 1 for pasienter på placebo ($p < 0,0001$).

Nedtrapping av kortikosteroid

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

Helserelaterte effekter og livskvalitet

Ved uke 12 var andelen av 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 % mot 19 % ($p < 0,0001$).

Laboratorieparametre

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

Pediatrisk 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 ≥ 30 kg i del I fikk tocilizumab 8 mg/kg intravenøst hver fjerde uke, totalt 4 doser. Pasienter < 30 kg ble randomisert 1:1 til å få enten tocilizumab 8 mg/kg eller 10 mg/kg intravenøst hver fjerde uke, totalt 4 doser. Pasienter som fullførte del I av studien og oppnådde minst JIA ACR30 respons ved uke 16 sammenlignet med utgangsnivået var egnet til å bli med i den blindede seponeringsperioden (del II) av studien. I del II ble pasientene randomisert til tocilizumab (samme dose mottatt i del I) eller placebo i forholdet 1:1 stratifisert for samtidig bruk av metotreksat og samtidig bruk av kortikosteroider. Pasientene fortsatte i del II av studien til uke 40 eller inntil pasienten oppnådde oppblusskriteriet JIA ACR30 (i forhold til uke 16) og kvalifiserte for bytte til tocilizumab-behandling (samme dose mottatt i del I).

Klinisk respons

Det primære endepunktet var andelen pasienter med en JIA ACR30 oppbluss i uke 40 i forhold til uke 16. Førtiåtte prosent (48,1 %, 39/81) av pasientene som ble behandlet med placebo fikk oppbluss sammenlignet med 25,6 % (21/82) av 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 utgangsnivået vist i tabell 9. I denne statistiske analysen ble pasienter som fikk oppbluss (og byttet til tocilizumab) under Part II eller som sluttet behandling, klassifisert som «ikke-respondere». En tilleggsobservasjon av JIA ACR responser, i henhold til observert data ved uke 40, uavhengig av oppbluss-status, viste at 95,1 % av pasientene som fikk kontinuerlig tocilizumab-behandling, oppnådde JIA ACR30 eller høyere.

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

Responsrate	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 betydelig redusert i forhold til basislinje 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, $p = 0,0076$). I disse analysene av kontinuerlige endepunkter ved uke 40, ble siste observasjon videreført for pasienter som ble overført til åpen tocilizumab eller for de som trakk seg fra studien.

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

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

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

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

CRS

Effekten av tocilizumab for CRS-behandling ble vurdert i en retrospektiv analyse av data fra kliniske studier i 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 tocilizumab dose 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 tocilizumab-dosen, 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 pediatriske 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 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 subkutan enten 1 gang ukentlig eller 1 gang annenhver uke i 24 uker.

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

38 000 ± 13 000 time•mikrogram/ml, bunnkonsentrasjon (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 mikrogram/ml og maksimumskonsentrasjon (C_{max}) = 182 ± 0,4 mikrogram/ml, og akkumulasjonsratio for AUC og C_{max} var lave, henholdsvis 1,32 og 1,09. Akkumulasjonsratio var høyere for C_{min} (2,49). Dette var forventet, basert på en ikke-lineær clearance ved lavere konsentrasjoner. Steady-state ble oppnådd etter første administrasjon for C_{max} og etter henholdsvis 8 og 20 uker for AUC og C_{min} . Tocilizumab AUC, C_{min} og C_{max} økte med økt kroppsvekt. Ved kroppsvekt ≥ 100 kg, var antatt gjennomsnittlig (± SD) steady-state AUC, C_{min} og C_{max} for tocilizumab henholdsvis 50 000 ± 16 800 mikrogram × time/ml, 24,4 ± 17,5 mikrogram/ml, og 226 ± 50,3 mikrogram/ml, som er høyere enn gjennomsnittlig eksponeringsverdier for pasientpopulasjonen (dvs. uavhengig kroppsvekt) som beskrevet ovenfor. Doseringskurven for tocilizumab flater ut ved høyere eksponering, som resulterer i mindre nyttegevinst for hver økning i tocilizumab-konsentrasjon. Dette fordi klinisk meningsfulle økninger i effekt ikke var demonstrert for pasienter behandlet med > 800 mg med tocilizumab. Tocilizumab-doser over 800 mg per infusjon er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2).

Covid-19-pasienter

Den farmakokinetiske profilen for tocilizumab var karakterisert ved hjelp av populasjonsfarmakokinetiske analyser av en database med 380 voksne covid-19-pasienter i studie WA42380 (COVACTA) og studie CA42481 (MARIPOSA) som ble behandlet med en enkelt infusjon av 8 mg/kg tocilizumab eller to infusjoner separert med minst 8 timer. De følgende parameterne (beregnet gjennomsnitt ± 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 × mikrogram/ml, konsentrasjon på dag 28 (C_{dag28}) = 0,934 (1,93) mikrogram/ml og maksimumskonsentrasjon (C_{max}) = 154 (34,9) mikrogram/ml. AUC_{0-28} , C_{dag28} og C_{max} etter to doser av 8 mg/kg tocilizumab separert med 8 timer ble også estimert (beregnet gjennomsnitt ± SD): henholdsvis 42 240 (11 520) time × mikrogram/ml, 8,94 (8,5) mikrogram/ml og 296 (64,7) mikrogram/ml.

Distribusjon

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

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

Eliminasjon

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

Hos RA-pasienter var halveringstiden ($t_{1/2}$) for tocilizumab 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.

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

Linearitet

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Alder, kjønn og etnisitet

Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos 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 betydelig innvirkning på den lineære clearance av tocilizumab.

sJIA-pasienter

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

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

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

* τ = 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 l og perifert distribusjonsvolum 2,14 l, som resulterte i et distribusjonsvolum ved steady state på 4,01 l. Den lineære clearance, estimert som en parameter i populasjonen i den farmakokinetiske analysen, var 5,7 ml/time.

Hos sJIA-pasienter er halveringstiden til tocilizumab opptil 16 dager for de to kroppsvektkategoriene (8 mg/kg for kroppsvekt ≥ 30 kg eller 12 mg/kg for kroppsvekt < 30 kg) ved uke 12.

pJIA-pasienter

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

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

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

* τ = 4 uker for intravenøse regimer

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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. Imidlertid ble en liten økning i abort/fosterdød observert ved høy systemisk eksponering (> 100 x høyere enn eksponering hos mennesker) hos gruppen som fikk 50 mg/kg/dag i forhold til gruppene som fikk placebo eller andre lave doser. Selv om IL-6 ikke ser ut til å være et kritisk cytokin for fostervekst eller immunologisk kontroll av mor/foster-kontakt, kan man ikke utelukke at nevnte funn har en sammenheng med tocilizumab.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

L-arginin
L-histidin
L-melkesyre
Natriumklorid
Polysorbat 80 (E 433)
Saltsyre (E 507) og/eller natriumhydroksid (E 524) (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Hetteglasset kan oppbevares ved høyst 25 °C i én enkelt periode på opptil 4 uker. Hetteglasset må beskyttes mot lys, og kastes dersom det ikke brukes i løpet av denne 4-ukers perioden.

Fortynnet legemiddel

Kjemisk og fysikalsk stabilitet er vist i 48 timer ved opptil 30 °C etterfulgt av 14 dager ved 2-8 °C i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsoppløsning.

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 og inntil 8 timer ved 30 °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)

Tyenne leveres i hetteglass (type I) med propp (brombutylgummi), og inneholder 4 ml, 10 ml eller 20 ml konsentrat. Hver pakning inneholder 1 eller 4 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjon for tilberedning før bruk

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kun oppløsninger som er klare og fargeløse til lysegule og fri for synlige partikler skal fortynnes.

Voksne RA-, CRS- (≥ 30 kg) og covid-19-pasienter

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) 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 infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 100 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

Pediatriiske populasjonen

sJIA-, pJIA-, og CRS-pasienter ≥ 30 kg

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) 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 infusjonsposen på 100 ml. Dette gir et sluttvolum på 100 ml. Bland oppløsningen ved å vende forsiktig på infusjonsposen for å unngå skum.

sJIA- og CRS-pasienter < 30 kg

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) 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 infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 50 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

pJIA-pasienter < 30 kg

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) 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 infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 50 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

Ved fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning, er Tyenne kompatibel med polypropylen-, polyetylen- og polyvinylklorid-infusjonsposer og infusjonsflasker, samt infusjonsflasker av glass.

Tyenne er kun til engangsbruk.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1754/001

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

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

Tyenne 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 sprøyte inneholder 0,18 mg (0,2 mg/ml) polysorbat 80.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (injeksjon).

Klar og fargeløs til lysegul oppløsning med en pH på 5,7–6,3 og en osmolalitet på 260-320 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt (RA)

Tyenne, i kombinasjon med metotreksat, er indisert til

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

Hos disse pasientene kan Tyenne 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.

Systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA)

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

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)

Tyenne 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.

Tyenne kan brukes som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når fortsatt behandling med metotreksat ikke er egnet.

Kjempecelleartritt (GCA)

Tyenne er indisert til behandling av kjempecelleartritt (GCA) hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Subkutan formulering av Tyenne administreres med en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk, med en sikkerhetsanordning. Behandlingen skal initieres av lege med erfaring i diagnostikk og behandling av RA, sJIA, pJIA og/eller GCA. Den første injeksjonen skal utføres under tilsyn fra kvalifisert helsepersonell. En pasient eller foreldre/foresatte kan selv administrere dette legemidlet kun dersom legen mener det er hensiktsmessig og pasienten eller foreldre/foresatte godtar nødvendig medisinsk oppfølging og har fått opplæring i riktig injeksjonsteknikk.

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

Alle pasienter som behandles med Tyenne skal få utdelt pasientkortet.

Pasientens eller deres foreldres/foresattes egnethet for subkutan bruk hjemme bør sjekkes, og pasienter eller deres foreldre/foresatte bør instrueres til å informere helsepersonell før administrering av neste dose dersom de opplever symptomer på en allergisk reaksjon. Pasienter bør 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 dose 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

Laboratorieverdi	Tiltak
> 1 til 3 x 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 x ULN	Avbryt behandlingen inntil < 3 x ULN og følg anbefalinger over for > 1 til 3 x ULN. Ved vedvarende forhøyede verdier > 3 x ULN (bekreftet ved gjentatt testing, se pkt. 4.4), seponer behandlingen.
> 5 x ULN	Seponer behandlingen.

- Lavt absolutt nøytrofiltall (ANC)

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

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

- Lavt platetall

Laboratorieverdi (celler x 10^3 /mikroliter)	Tiltak
50 til 100	Avbryt dosering med tocilizumab. Når platetallet > 100×10^3 /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 øyeblikkelig, og den neste dosen på neste planlagte dato.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter > 65 år .

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatriske populasjon

Sikkerhet og effekt av subkutan formulering av tocilizumab hos barn fra fødselen til under 1 år er ikke fastslått. Det er 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 Tylene subkutan.

pJIA-pasienter

Anbefalt dosering for pasienter fra 2 år og oppover 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

Dosejustering på grunn av unormale laboratorieprøver

Dersom det er hensiktsmessig, bør dosen av samtidig administrert metotreksat og/eller andre legemidler justeres eller seponeres, og administrasjonen av tocilizumab bør 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, være basert på en medisinsk vurdering av den aktuelle pasienten.

- Unormale leverenzymverdier

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

- Lavt absolutt nøytrofiltall (ANC)

Laboratorieverdier (celler x 10 ⁹ /liter)	Tiltak
ANC > 1	Oppretthold dose.
ANC 0,5 til 1	Avbryt dosering med tocilizumab. Gjenoppta behandling når ANC øker til > 1 x 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 x 10 ³ /mikroliter)	Tiltak
50 til 100	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig. Avbryt dosering med tocilizumab. Gjenoppta behandlingen når platetallet er > 100 x 10 ³ /mikroliter.
< 50	Seponer tocilizumab. Avgjørelsen om å seponere behandlingen ved sJIA eller pJIA ved unormale laboratorieverdier skal baseres på medisinsk vurdering av hver enkelt pasient.

Reduksjon av frekvens for tocilizumabdosering 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 og den neste dosen 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 de husker det, og ta neste dose på neste planlagte dato. 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 bortsett fra 5 cm rundt navlen, 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 Tyenne 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 tocilizumab skal ikke administreres intravenøst.

Subkutan formulering av tocilizumab skal ikke gis til 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.

Overvåkning for snarlig diagnostisering av alvorlig infeksjon anbefales for pasienter som får immunsuppressive som tocilizumab, da tegn og symptomer på akutt inflammasjon kan reduseres på grunn av suppresjon av akuttfasereaksjonen. Effekten av tocilizumab på C-reaktivt protein (CRP), nøytrofiler og infeksjonssymptomer skal vurderes når en pasient evalueres for mulig infeksjon. Pasienter (som inkluderer yngre barn med sJIA og pJIA som kan være mindre i stand til å kommunisere sine symptomer) og foreldre/foresatte av sJIA- eller pJIA-pasienter skal instrueres til å 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 terapi før behandling initieres. Leger gjøres oppmerksom på risikoen for falske negative tuberkulintest og interferon-gamma TB blodprøveresultater, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunsupprimerte.

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

Viral reaktivering

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

Komplikasjoner til divertikulitt

Sjeldne tilfeller av divertikulær perforasjon som komplikasjon til divertikulitt har vært rapportert hos pasienter behandlet med tocilizumab. (se pkt. 4.8). Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med intestinal ulcerasjon eller divertikulitt i anamnesen. Pasienter med symptomer på komplikasjoner til divertikulitt, f.eks. abdominale smerter, blødning og/eller uforklarlig endring i

avføringsmønster med feber, skal undersøkes snarest med tanke på divertikulitt som kan være forbundet med gastrointestinal perforasjon.

Hypersensitivitetsreaksjoner

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

Aktiv leversykdom og nedsatt leverfunksjon

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

Levertoksisitet

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

Det er observert alvorlige tilfeller av behandlingsinduserte 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 søke medisinsk hjelp øyeblikkelig 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. Hos pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT $> 5 \times$ øvre normalverdi 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, som bekreftes med gjentatte prøver, bør behandling avbrytes.

Hematologiske forandringer

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

For pasienter som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab er initiering ikke anbefalt for pasienter med ANC under $2 \times 10^9/l$. Det bør utvises forsiktighet ved initiering av behandling hos pasienter med lave verdier for trombocytter (trombocytall $< 100 \times 10^3/\text{mikroliter}$). Uavbrutt behandling frarådes hos pasienter som utvikler ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ eller trombocytall $< 50 \times 10^3/\text{mikroliter}$.

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

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

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

Lipidverdier

Økning i lipidverdier inkludert total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglyserider har vært observert hos pasienter behandlet med tocilizumab (se pkt. 4.8). Hos flertallet av pasientene var det ikke tegn på økt forekomst av atherogenese, og pasienter med økt total kolesterol responderte på behandling med lipidsenkende legemidler.

Hos 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

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

Maligne lidelser

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

Vaksinasjon

Levende og svekkede levende vaksiner bør 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, særlig pediatriske eller eldre pasienter, er å jour 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

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

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 162 mg/0,9 ml sprøyte, det vil si så godt som "natriumfritt".

Polysorbat 80 (E 433)

Dette legemidlet inneholder 0,18 mg polysorbat 80 i hver 162 mg/0,9 ml sprøyte. Dette tilsvarer 0,2 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 metotreksateksponeringen.

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 akkumulerende kortikosteroid dose på eksponering av tocilizumab.

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

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

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

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

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.

Tocilizumab 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 tocilizumab skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen kommer fra 4 510 pasienter som fikk tocilizumab i kliniske studier. Størsteparten av disse pasientene deltok i RA-studier for voksne (n = 4 009), mens de resterende erfaringene kommer fra GCA (n = 149)-, pJIA (n = 240)- og sJIA (n = 112)-studier. Sikkerhetsprofilen til tocilizumab på tvers av disse indikasjonene forblir lignende og uddifferensiert.

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

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

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser bivirkninger fra kliniske studier og/eller erfaring etter markedsføring med tocilizumab basert på spontane kasuistikker, tilfeller fra litteraturen og tilfeller fra ikke-intervensjonsstudieprogrammer. Bivirkningene er presentert etter MedDRA-organklassesystem. Tilhørende frekvenskategori er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), og frekvens ikke kjent (kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

MedDRA- organklassesyste m	Frekvenskategori med foretrukne betegnelser				Svært sjeldne
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveis- infeksjoner	Cellulitt, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulitt		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni, Nøytropeni, Hypofibrinogenemi			
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaksi (dødelig) ^{1, 2, 3}	
Endokrine sykdommer			Hypotyreoidisme		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyper- kolesterolemi *		Hypertriglyseridemi		
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, Svimmelhet			
Øyesykdommer		Konjunktivitt			
Karsykdommer		Hypertensjon			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, Dyspné			
Gastrointestinale sykdommer		Abdominale smerter, Munnulcersjon, Gastritt	Stomatitt, Magesår		
Sykdommer i lever og galleveier				Behandlings-indusert leverskade, Hepatitt, Gulsott	Leversvikt
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, Pruritus, Urtikaria		Stevens-Johnson syndrom ³	
Sykdommer i nyre og urinveier			Nefrolitt		

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet	Perifert ødem, Hypersensitivitetsreaksjoner			
Undersøkelser		Forhøyede hepatiske transaminaser, Vektøkning, Forhøyet total bilirubin*			

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

¹ Se pkt. 4.3

² Se pkt. 4.4

³ Denne bivirkningen ble identifisert gjennom 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, i 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 milde til moderate i alvorlighetsgrad. De fleste ble løst uten behandling og seponering var ikke nødvendig.

Immunogenisitet

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

Nøytrofiler

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

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

Blodplater

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

Økning av hepatiske transaminaser

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 6-måneders, kontrollerte, kliniske tocilizumabstudien SC-I, forekom økning av ALAT og ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 tocilizumabstudien SC-I, opplevde 19 % av pasientene en vedvarende økning i totalkolesterol $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), med 9 % som opplevde en vedvarende økning i LDL til $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) på subkutan ukentlig dose.

sJIA-pasienter

Sikkerhetsprofilen for 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 bivirkningene 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 tocilizumab subkutan. De vanligste reaksjonene på injeksjonsstedet var erytem, pruritus, smerte og hevelse. Majoriteten 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.

Immunogenisitet

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

Unormale laboratorieprøver

I den 52 uker lange åpne studien med subkutan administrering (WA28118) forekom reduksjon av nøytrofilitall til under $1 \times 10^9/\text{l}$ hos 23,5 % av pasientene som fikk behandling med subkutan tocilizumab. Reduksjoner i platetall til under $100 \times 10^3/\text{mikroliter}$ forekom hos 2 % av pasientene som fikk behandling med subkutan tocilizumab. En økning av ALAT eller ASAT til $\geq 3 \times \text{ULN}$ forekom hos henholdsvis 9,8 % og 4,0 % av pasientene som fikk behandling 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 i LDL-kolesterol til $\geq 130 \text{ mg/dl}$ og totalkolesterol til $\geq 200 \text{ mg/dl}$.

pJIA-pasienter

Sikkerhetsprofilen for subkutan tocilizumab ble også evaluert hos 52 pediatriske pasienter med pJIA. Den totale pasienteksponeringen 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) pJIA-pasienter opplevde reaksjoner på injeksjonsstedet fra subkutan tocilizumab. Disse reaksjonene oppsto hos 44 % av pasientene ≥ 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 grad 1-hendelser. Ingen av reaksjonene krevde seponering eller avbrudd i behandlingen.

Immunogenisitet

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

Unormale laboratorieprøver

Under rutinemessig laboratorieovervåking av populasjonen med alle som ble eksponert for tocilizumab, forekom en reduksjon i antall nøytrofile til under $1 \times 10^9/l$ hos 15,4 % av pasientene behandlet med subkutan tocilizumab. Det forekom en økning av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN hos henholdsvis 9,6 % og 3,8 % av pasientene behandlet med subkutan tocilizumab. Ingen pasienter behandlet med subkutan tocilizumab opplevde reduksjon av platetallet til $\leq 50 \times 10^3/\text{mikroliter}$.

Lipidparametere

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

GCA-pasienter

Sikkerheten av subkutan tocilizumab har blitt studert 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 administrasjonsstedet

I gruppen som fikk tocilizumab subkutan 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.

Immunogenisitet

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

Nøytrofiler

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders, kontrollerte, kliniske tocilizumabstudien, oppstod det reduksjon i antall nøytrofile til under $1 \times 10^9/l$ hos 4 % av pasientene som fikk tocilizumab subkutan 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 tocilizumabstudien, var det én pasient (1 %, 1/100) i gruppen som fikk tocilizumab subkutan ukentlig som hadde en enkelt forbigående hendelse med reduksjon i blodplater til $< 100 \times 10^3/\text{mikroliter}$ uten at det var tilknyttet en blødningshendelse. Det ble ikke observert reduksjon i blodplater under $100 \times 10^3/\text{mikroliter}$ i de to placebogruppene med nedtrapping av prednison.

Økning av hepatiske transaminaser

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders, kontrollerte, kliniske tocilizumabstudien, forekom økning av ALAT $\geq 3 \times$ ULN hos 3 % av pasientene i gruppen som fikk tocilizumab subkutan 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 subkutan 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 tocilizumabstudien, opplevde 34 % av pasientene en vedvarende økning i total kolesterol $> 6,2$ 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 subkutan ukentlig.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger (intravenøs bruk)

RA-pasienter

Sikkerheten for tocilizumab har blitt studert 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 var i 4 av studiene 6 måneder og i 1 studie opp til 2 år. I de dobbeltblindede kontrollerte studiene fikk 774 pasienter tocilizumab 4 mg/kg i kombinasjon med metotreksat, 1 870 pasienter fikk tocilizumab 8 mg/kg i kombinasjon med metotreksat/andre DMARDs, og 288 pasienter fikk tocilizumab 8 mg/kg som monoterapi.

Eksponeringspopulasjonen inkluderer alle pasienter som fikk minst én dose med tocilizumab, enten i den dobbeltblindede kontrollperioden eller i den åpne forlengelsesfasen av studiene. Av de 4 009 pasientene i denne populasjonen fikk 3 577 behandling i minst 6 måneder, 3 296 i minst ett 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 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 med dødelig utfall, inkluderte aktiv tuberkulose, som kan utarte seg som intrapulmonal eller ekstrapulmonal sykdom, invasive pulmonale infeksjoner, inkludert candidiasis, aspergillose, koksidioidomykose og pneumosystisinfeksjon (*pneumocystis jirovecii*), pneumoni, cellulitt, herpes zoster, gastroenteritt, divertikulitt, sepsis og bakteriell artritt. Det er også rapportert tilfeller av opportunistiske infeksjoner.

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), noen hadde dødelig utgang.

Gastrointestinale perforasjoner

I løpet av de kontrollerte 6-måneders kliniske studiene var raten av gastrointestinale perforasjoner 0,26 tilfeller per 100 pasientår med tocilizumabbehandling. I populasjonen for langtidsseksponering var den totale raten av gastrointestinale perforasjoner 0,28 tilfeller per 100 pasientår. Rapporter om gastrointestinale perforasjoner fra behandlingen 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 gitt placebo pluss DMARD. Hendelser rapportert i løpet av infusjonen var primært hypertensjon. Hendelser som ble rapportert innen 24 timer etter avsluttet infusjon var hodepine og hudreaksjoner (utslett, urtikaria). Disse hendelsene begrenset ikke behandlingen.

Hyppigheten av anafylaktiske reaksjoner (oppstod hos totalt 8 av 4009 pasienter, 0,2 %) var flere ganger høyere med dosering 4 mg/kg enn med dosering 8 mg/kg. Klinisk signifikante hypersensitivitetsreaksjoner som var forbundet med tocilizumab, og som nødvendiggjorde behandlingsstans, ble rapportert hos totalt 56 av 4009 pasienter (1,4 %) behandlet 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 intravenøs tocilizumab (se pkt. 4.4).

Immunogenisitet

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

Nøytrofiler

I de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod reduksjon i antall nøytrofile granulocytter $< 1 \times 10^9/l$ 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 $< 1 \times 10^9/l$ gjorde det innen 8 uker etter terapistart. Reduksjon til $< 0,5 \times 10^9/l$ 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 langtidsseksponering, var det tendens og tilfeller av reduksjon i antall nøytrofile som var konsekvent med det som var sett i de 6-måneders kontrollerte kliniske studiene.

Blodplater

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

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

Svært sjeldne tilfeller av pancytopeni er rapportert etter markedsføring.

Økning av hepatiske transaminaser

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

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

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

Lipidparametere

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

I løpet av den dobbeltblinde kontrollerte perioden og med langtidseksposering, var det tendens og tilfeller av økning i lipidparameterne 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.

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 med tocilizumab på opptil 28 mg/kg, selv om doseavhengig nøytropeni ble observert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Tyenne 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 inhiberer 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-celleaktivisering, 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 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 forenlig med effekten på akutfase-reaktanter. Økning i hemoglobinnivå er sett. Dette skyldes at tocilizumab reduserer IL-6-drevet hepcidinproduksjon som øker tilgjengeligheten av jern. Hos 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 individer 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 antall 2 til 5 dager etter administrering. Deretter ble antall nøytrofile doseavhengig forbedret til utgangspunktet.

RA- og GCA-pasienter 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 multisenter studier. 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 behandlingsstart. 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 behandlingsstart.

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

Studien SC-I evaluerte pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA som hadde en utilstrekkelig klinisk respons på eksisterende 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 subkutan 162 mg hver uke eller tocilizumab intravenøst 8 mg/kg hver fjerde uke i kombinasjon med ikke-biologisk DMARDs. Det primære endepunktet i studien var forskjellen i andel pasienter som oppnådde en ACR20 respons ved uke 24. Resultatene fra studien SC-I er vist i tabell 2.

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

	SC-I ^a	
	TCZ subkutan 162 mg hver uke + DMARD n = 558	TCZ IV 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR20 uke 24	69,4 %	73,4 %

Vektforskjell (95 % KI)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 uke 24	47,0 %	48,6 %
Vektforskjell (95 % KI)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 uke 24	24,0 %	27,9 %
Vektforskjell (95 % KI)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

DMARD = sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler

TCZ = tocilizumab

i.v. = intravenøst

s.c. = subkutant

a = Per protokoll populasjon

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

Radiografisk respons

Radiografisk respons av subkutant administrert tocilizumab ble undersøkt i en dobbeltblind, kontrollert, multisenterstudie hos pasienter med aktiv RA (SC-II). Studien SC-II evaluerte pasienter med moderat til alvorlig aktiv RA som hadde utilstrekkelig klinisk respons på eksisterende 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 behandlingsstart. I SC-II ble 656 pasienter randomisert 2:1 til tocilizumab subkutant 162 mg annenhver uke eller placebo i kombinasjon med ikke-biologiske DMARDs.

I studien SC-II ble hemming av strukturelle leddskader vurdert radiografisk og uttrykt som endring fra utgangspunktet 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 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.

I uke 24 i studien SC-II var ACR20 på 60,9 %, ACR50 på 39,8 % og ACR70 på 19,7 % for pasienter behandlet med tocilizumab subkutant annenhver uke, versus placebo hvor ACR20 var på 31,5 %, ACR50 på 12,3 % og ACR70 på 5,0 %. Pasientene hadde gjennomsnittlig DAS28 ved utgangspunktet på 6,7 på subkutan og 6,6 i placebo-armene. I uke 24 ble en betydelig reduksjon i DAS28 fra utgangspunktet observert, 3,1 på subkutan og 1,7 i placebo-armen, og for DAS28 < 2,6, ble 32,0 % observert på subkutan og 4,0 % i placebo-armen.

Helserelaterte effekter og livskvalitet

I studien SC-I var gjennomsnittlig reduksjon i HAQ-DI fra utgangspunktet til uke 24 var 0,6 på både subkutane og intravenøse armer. Andelen pasienter som oppnådde en klinisk relevant bedring i HAQ-DI ved uke 24 (endring fra utgangspunktet 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 utgangspunktet ved uke 24 var for den mentale komponenten 6,22 poeng for den subkutane armen og 6,54 for den intravenøse armen. For den fysiske komponenten var også poengsummen lik med 9,49 for den subkutane armen og 9,65 for den intravenøse armen.

I studien SC-II var gjennomsnittlig reduksjon i HAQ-DI fra utgangspunktet 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 utgangspunktet 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 komponentskårene) var signifikant større med tocilizumab subkutan gruppe (6,5 og 5,3) versus placebo (3,8 og 2,9).

Subkutan bruk *sJIA-pasienter*

Klinisk effekt

Det ble utført en 52 uker lang 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.

De aktuelle pasientene fikk tocilizumab dosert i henhold til kroppsvekt. Pasienter som veide ≥ 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 annenhver uke ($n = 17$) i 52 uker. Av disse 51 pasientene var 26 (51 %) behandlingsnaive. 25 pasienter (49 %) hadde fått tocilizumab intravenøst og ble overført til subkutan tocilizumab ved baseline.

Eksplorative effektresultater viste at tocilizumab subkutant forbedret alle eksplorative effektparametere, inkludert juvenil artritt sykdomsaktivitet-skår (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS)-71 for tocilizumab-naive pasienter. Alle eksplorative effektparametere ble opprettholdt for pasienter som byttet fra intravenøs til subkutan behandling gjennom hele studien for pasienter i begge kroppsvektgrupper (under 30 kg og ≥ 30 kg).

Subkutan bruk *pJIA-pasienter*

Klinisk effekt

Det ble utført en 52 uker lang 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.

De aktuelle pasientene fikk tocilizumab-doser i henhold til kroppsvekt. Pasienter som veide ≥ 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. 15 pasienter (29 %) hadde fått intravenøs behandling og ble overført til subkutan behandling ved baseline.

Subkutan tocilizumabdosering med henholdsvis 162 mg hver tredje uke for pasienter som veier under 30 kg og 162 mg annenhver uke for pasienter som veier ≥ 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 ≥ 30 kg).

Subkutant 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 en 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 vedlikehold av effekt etter 52 ukers behandling med tocilizumab, undersøke tilbakefallsfrekvens og behovet for behandling etter 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 som ble 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 lignende i alle 4 behandlingsgruppene (se tabell 3).

Tabell 3: Varighet av behandling med kortikosteroid under «screening» i 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
Varighet (dager)				
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 – Max	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 og placebo pluss 52 ukers nedtrapping.

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

Sekundære endepunkter

Evalueringsav 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 0,01 signifikansnivå). 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 tilbakevendt GCA, samt de med nyoppstartet sykdom (tabell 4).

Akkumulerte doser av glukokortikoider

Den akkumulerte dosen prednison i 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 akkumulert prednison. Den mediane dosen 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: Effekresultater 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
Primært endepunkt				
****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)
Sentrale sekundære endepunkter				
Langvarig 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)
Andre sekundære endepunkter				
Tid til første GCA-oppbluss ¹ (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 ¹ (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 ¹ (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 ¹ (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 ¹ (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 ¹ (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)
Akkumulerte glukokortikoid-doser (mg)				
Median ved uke 52 (tocilizumab-grupper versus placebo+26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
Median ved uke 52 (tocilizumab-grupper versus placebo +52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Eksplorative endepunkter				
Årlig frekvens for tilbakefall, uke 52 [§] 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 av tegn eller symptomer på GCA og eller ESR >30 mm/h – 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

¹ analyse av tid (i dager) mellom klinisk remisjon og første oppbluss av sykdom

² 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 i forhold 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 i uke 52 var lavere (viste større forbedring) i gruppene som fikk tocilizumab ukentlig og annenhver uke [-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-score fra baseline til uke 52 ble beregnet for alle grupper. De gjennomsnittlige [SD] endringspoengene 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 symptomer og symptomer ved RA ble undersøkt i fem randomiserte, dobbeltblinde multisenterstudier. Studie I-V inkluderte pasienter ≥ 18 år med aktiv RA, diagnostisert i henhold til American College of Rheumatology (ACR)-kriterier og som hadde minst åtte ømme og seks hovne ledd ved behandlingsstart.

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

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

Studie II gikk over to år og hadde planlagte analyser ved uke 24, uke 52 og uke 104. 1 196 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons på metotreksat ble evaluert. Tocilizumab 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt som blindet behandling hver fjerde uke i 52 uker, kombinert med stabil dose metotreksat (10-25 mg ukentlig). Etter uke 52 kunne alle pasientene motta åpen behandling med tocilizumab 8 mg/kg. Av de pasientene som fullførte studien som opprinnelig var randomisert til placebo + metotreksat, fikk 86 % åpen tocilizumab 8 mg/kg i år 2. Det primære endepunktet ved uke 24 var andel pasienter som oppnådde ACR 20-respons. Ved uke 52 og uke 104 var de koprimære endepunktene forebygging av leddskade og forbedring av fysisk funksjon.

Studie III evaluerte 623 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons på metotreksat. Tynne 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 behandling, inkludert en eller flere DMARDs. Tocilizumab 8 mg/kg eller placebo ble gitt hver fjerde uke i kombinasjon med stabile doser DMARDs.

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

Klinisk respons

Pasienter behandlet med tocilizumab 8 mg/kg hadde signifikant høyere ACR 20-, 50-, 70-responsrater etter 6 måneder i alle studiene, sammenlignet med kontrollgruppene (tabell 5). 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 utgangspunktet. En signifikant reduksjon i DAS28 (gjennomsnittlig forbedring) på 3,1-3,4 fra utgangspunktet ble observert hos pasienter behandlet med tocilizumab sammenlignet med kontrollpasienter (1,3-2,1). Andelen pasienter som oppnådde en klinisk DAS28-remisjon (DAS28 < 2,6) var signifikant høyere hos pasienter som fikk tocilizumab (28-34 %) sammenlignet med 1-12 % av kontrollpasientene etter 24 uker. I studie II oppnådde 65 % av pasientene DAS28 < 2,6 etter uke 104 sammenlignet med 48 % ved 52 uker og 33 % av pasientene ved uke 24.

I en samleanalyse av studie II, III og IV var andelen pasienter som fikk ACR20-, 50- og 70-respons signifikant høyere (henholdsvis 59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, 18 vs. 11 %) i gruppen som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARD versus gruppen som fikk tocilizumab 4 mg/kg pluss DMARD ($p < 0,03$). Likedan var andelen pasienter som fikk DAS 28 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)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotreksat

PBO - Placebo

DMARD - Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler

** - $p < 0.01$, TCZ vs. PBO + MTX / DMARDs

*** - $p < 0.0001$, TCZ vs. PBO + MTX / DMARDs

Viktig klinisk respons

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

Radiografisk respons

I studie II hos pasienter med utilstrekkelig respons på metotreksat ble hemming av strukturelle leddskader vurdert radiografisk og uttrykt som endring i modifisert Sharpscore, 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 fase II-studien var inhiberingen av progresjon av strukturell leddskade hos pasienter behandlet med tocilizumab pluss metotreksat vedlikeholdt i det andre året av behandlingen. Den største endringen fra utgangspunktet ved uke 104 i total «Sharp-Genant score» var signifikant lavere for pasienter randomisert til tocilizumab 8 mg/kg pluss metotreksat ($p < 0,0001$) sammenlignet med pasienter som var randomisert til placebo pluss metotreksat.

Tabell 6: Radiografiske gjennomsnittlige endringer i løpet av 52 uker i studie II

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

PBO - Placebo

MTX - Metotreksat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Leddavsmalning

* - $p \leq 0.0001$, 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 i forhold til 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 -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 metotreksatgruppen (-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 i monoterapi

Studie VI (WA19924), en 24-ukers dobbeltblindet studie som sammenlignet tocilizumab som monoterapi med adalimumab som monoterapi, vurderte 326 RA-pasienter som ikke tolererte MTX eller hvor fortsatt behandling med MTX ble vurdert som uegnet (inkludert utilstrekkelig respons på MTX). Pasienter i tocilizumabgruppen fikk intravenøs infusjon av tocilizumab (8 mg/kg) hver 4. uke (q4u) og subkutan placeboinjeksjon hver 2. uke (q2u). Pasienter i adalimumabgruppen fikk en subkutan adalimumabinjeksjon (40 mg) q2u og en intravenøs placeboinfusjon q4u.

Det ble sett en statistisk signifikant forbedret behandlingseffekt til fordel for tocilizumab, sammenlignet med adalimumab, i sykdomskontroll fra utgangspunktet til uke 24 for det primære endepunktet endring i DAS28 og for alle sekundære endepunkter (tabell 7).

Tabell 7: Effekteresultatet for studie VI (WA19924)

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

^ap-verdi er justert for lokalisering og varighet av RA for alle endepunkter og ytterligere utgangsnivå-verdi for alle kontinuerlige endepunkter.

^b 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

TCZ = tocilizumab

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

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 eliminasjonen fører til en økning i eksponering som er mer enn dose-proporsjonal. De farmakokinetiske parametrene 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 testet indikerer ikke noen sammenheng mellom åpenbar 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 3 552 RA-pasienter som fikk behandling med 4 eller 8 mg/kg tocilizumab infusjon i løpet av én time hver 4. uke i 24 uker, eller 162 mg tocilizumab gitt subkutant enten 1 gang ukentlig eller 1 gang annenhver uke i 24 uker.

De følgende parameterne (beregnet gjennomsnitt $\pm$ SD) ble estimert for en tocilizumabdose på 8 mg/kg gitt hver 4. uke: Steady state-areal under kurven (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ time•mikrogram/ml, bunnkonsentrasjon (C_{min}) = $15,9 \pm 13,1$ mikrogram/ml og maksimumskonsentrasjon (C_{max}) = $182 \pm 50,4$ mikrogram/ml, og akkumulasjonsratio for AUC og C_{max} var lave, henholdsvis 1,32 og 1,09. Akkumulasjonsratio var høyere for C_{min} (2,49). Dette var forventet, basert på en ikke-lineær clearance ved lavere konsentrasjoner. Steady-state ble oppnådd etter første administrasjon for C_{max} og etter henholdsvis 8 og 20 uker for AUC og C_{min} . Tocilizumab AUC , C_{min} og C_{max} økte med økt kroppsvekt. Ved kroppsvekt ≥ 100 kg, var antatt gjennomsnittlig ($\pm$ SD) steady-state AUC , C_{min} og C_{max} for tocilizumab henholdsvis $50\,000 \pm 16\,800$ mikrogram•time/ml, $24,4 \pm 17,5$ mikrogram/ml, og $226 \pm 50,3$ mikrogram/ml, som er høyere enn gjennomsnittlig eksponeringsverdier for pasientpopulasjonen (dvs. uavhengig av kroppsvekt) som beskrevet over. Doseringskurven for tocilizumab flater ut ved høyere eksponering, som resulterer i mindre nytte-gevinst for hver økning i konsentrasjon. Dette fordi klinisk meningsfulle økninger i effekt ikke var demonstrert 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 l, perifert distribusjonsvolum var 3,35 l, som gir distribusjonsvolum 7,07 l ved steady-state.

Eliminasjon

Etter intravenøs administrasjon gjennomgår tocilizumab bifasisk eliminasjon 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 populasjonsfarmakokinetiske analysen og var 9,5 ml/time. Konsentrasjonsavhengig, ikke-lineær clearance spiller en viktig rolle ved lave konsentrasjoner av tocilizumab. Når den ikke-lineære eliminasjonsveien er mettet ved høyere konsentrasjoner av tocilizumab, avgjøres clearance hovedsakelig av lineær clearance.

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 populasjonsfarmakokinetiske analyser av en database med 3 552 RA-pasienter som fikk behandling med 162 mg subkutan hver uke, 162 mg subkutan 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_{max} for tocilizumab henholdsvis $7\ 970 \pm 3\ 432$ mikrogram $\times$ time/ml, $43,0 \pm 19,8$ mikrogram/ml, og $49,8 \pm 21,0$ mikrogram/ml. Akkumulasjonsratio for AUC, C_{min} , og C_{max} var henholdsvis 6,32, 6,30 og 5,27. Steady-state ble nådd etter 12 uker for AUC, C_{min} , og C_{max} .

For 162 mg dose annenhver uke var antatt gjennomsnittlig ($\pm$ SD) steady-state $AUC_{uke\ 2}$, C_{min} og C_{max} for tocilizumab henholdsvis $3\ 430 \pm 2\ 660$ mikrogram $\times$ time/ml, $5,7 \pm 6,8$ mikrogram/ml, og $13,2 \pm 8,8$ mikrogram/ml. Akkumulasjonsratio for AUC, C_{min} , og C_{max} 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_{max} .

Absorpsjon

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

Eliminasjon

For subkutan administrasjon 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 som ble behandlet med 8 mg/kg intravenøst annenhver uke (pasienter som veide ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenøst annenhver uke (pasienter som veide under 30 kg), 162 mg subkutan hver uke (pasienter som veide ≥ 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

Tocilizumab farmakokinetisk parameter	162 mg hver uke, ≥ 30 kg	162 mg annenhver uke, under 30 kg
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_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 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 subkutant hver uke og annenhver uke.

Absorpsjon

Etter subkutan dosering hos sJIA-pasienter var halveringstiden for absorpsjon ca. 2 dager, og 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 ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravenøst hver fjerde uke (pasienter som veide under 30 kg), 162 mg subkutant annenhver uke (pasienter som veide ≥ 30 kg) eller 162 mg subkutant hver tredje uke (pasienter som veide under 30 kg).

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

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

* τ = 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 ≥ 30 kg). Etter subkutan dosering ble omtrent 90 % av steady-state nådd innen uke 12 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, og biotilgjengeligheten for den subkutane formuleringen hos pJIA-pasienter var 96 %.

Distribusjon

Hos pediatriiske pasienter med pJIA var sentralt distribusjonsvolum 1,97 liter. Perifert distribusjonsvolum 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. Derfor bør kroppsvektbasert dosering 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 ≥ 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 var 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 tocilizumabkonsentrasjoner. Så snart den ikke-lineære clearanceveien er mettet ved høyere tocilizumabkonsentrasjoner, 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 parametre ved steady-state etter subkutan dosering ved GCA

Tocilizumab farmakokinetisk parameter	Subkutant	
	162 mg annenhver uke	162 mg ukentlig
$C_{\max}$ (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
$C_{\text{gjennomsnitt}}$ (mikrog/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Akkumulering $C_{\max}$	2,18	8,88
Akkumulering $C_{\min}$	5,61	9,59
Akkumulering $C_{\text{gjennomsnitt}}$ eller AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 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 med tocilizumab annenhver uke. Omtrent 90 % av steady-state (AUC_{τ}) 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 bunnkonsentrasjoner av tocilizumab 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 påfallende 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_{avg} 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_{avg} 129 % høyere hos pasienter med kroppsvekt under 60 kg sammenlignet med pasienter mellom 60 og 100 kg. Det er begrenset data for pasienter over 100 kg ($n=7$).

Absorpsjon

Etter subkutan dosering hos pasienter med GCA var absorpsjonen $t_{1/2}$ rundt 4 dager. Biotilgjengeligheten for den subkutane formuleringen var 0,8. Medianverdiene for $t_{\max}$ 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 l, det perifere distribusjonsvolumet var 3,37 l, hvilket resulterte i et distribusjonsvolum ved steady state på 7,46 l.

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 populasjonsfarmakokinetisk analyse 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 populasjonsfarmakokinetiske analysen 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 av 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. Derfor bør kroppsvektbasert dosering 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. Imidlertid ble en liten økning i abort/fosterdød 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 svekket 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 Hjelpestoffer

L-arginin
L-histidin
L-melkesyre
Natriumklorid
Polysorbat 80 (E 433)
Saltsyre (E 507) og/eller natriumhydroksid (E 524) (til pH-justering)
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

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevar ferdigfylte sprøyter i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Ferdigfylte sprøyter kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i én enkelt periode på opptil 14 dager. De ferdigfylte sprøytene må beskyttes mot lys, og kastes dersom de ikke brukes i løpet av denne 14-dagers perioden ved romtemperatur (opptil 30 °C) eller ved den opprinnelige utløpsdatoen, avhengig av hva som inntreffer først.

Dato og tidspunkt for når esken ble tatt ut av kjøleskapet skal 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 (type I-glass) med en fastmontert kanyle av rustfritt stål 27G ½ med tynn vegg med en lateksfri kanylehette, en stempelstopper (brombutylgummi), og med ekstra fingergrep og et innebygget kanyleskjold.

Pakningsstørrelser på 1, 4 og 12 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tyenne leveres i en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk, montert i en sikkerhetsanordning med ekstra fingergrep. Etter å ha tatt den ferdigfylte pennen ut av kjøleskap må den romtempereres ved å vente i minst 30 minutter før injisering. Den ferdigfylte sprøyten skal ikke ristes.

Etter å ha tatt av hetten må injeksjonen startes umiddelbart, for å forhindre at legemidlet tørker ut og blokkerer kanylen. Dersom den ferdigfylte sprøyten ikke brukes umiddelbart etter at hetten er fjernet, må den kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, og en ny ferdigfylt sprøyte må brukes. Hvis stampelet 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.

Legemidlet må ikke brukes hvis væsken er uklar eller inneholder partikler, hvis det har annen farge enn fargeløs til lysegul, eller hvis noen av delene av den ferdigfylte sprøyten ser ut til å være skadet.

Detaljerte instruksjoner for tilberedning og administrering av Tyenne med ferdigfylt sprøyte er gitt i pakningsvedlegget.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: xxxx
Dato for siste fornyelse: xxxx

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

Tyenne 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 kjente effekter

Hver 162 mg/0,9 ml ferdigfylt penn inneholder 0,18 mg (0,2 mg/ml) polysorbat 80.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (injeksjon).

Klar og fargeløs til lysegul oppløsning med en pH på 5,7-6,3 og en osmolalitet på 260-320 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt (RA)

Tyenne, i kombinasjon med metotreksat, er indisert til

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

Hos disse pasientene kan Tyenne 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.

Systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA)

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

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)

Tyenne 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.

Tyenne kan brukes som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når fortsatt behandling med metotreksat ikke er egnet.

Kjempecelleartritt (GCA)

Tyenne er indisert til behandling av GCA hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Subkutan formulering av tocilizumab 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/foresatte kan bare injisere dette legemidlet selv dersom legen mener det er hensiktsmessig. Pasienten eller foreldre/foresatte som skal injisere Tyenne selv må godta nødvendig medisinsk oppfølging og ha fått opplæring i riktig injeksjonsteknikk.

Pasienter som går over fra intravenøs tocilizumabbehandling 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 Tyenne skal få utdelt pasientkortet.

Pasientens eller foreldre/foresattes egnethet for subkutan bruk hjemme bør vurderes. Pasienter eller foreldre/foresatte 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 dose 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 leverenzymverdier

Laboratorieverdi	Tiltak
> 1 til 3 x 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 behandlingen inntil alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normalisert. Start opp igjen med injisering ukentlig eller annenhver uke, dersom klinisk hensiktsmessig.
> 3 til 5 x ULN	Avbryt behandlingen inntil < 3 x ULN og følg anbefalinger over for > 1 til 3 x ULN. Ved vedvarende forhøyede verdier > 3 x ULN (bekreftet ved gjentatt testing, se pkt. 4.4), seponer behandlingen.
> 5 x ULN	Seponer behandlingen.

- Lavt absolutt nøytrofiltall (ANC)

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

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

- Lavt platetall

Laboratorieverdi (celler x 10^3 /mikroliter)	Tiltak
50 til 100	Avbryt dosering med tocilizumab. Når platetallet > 100×10^3 /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 øyeblikkelig, og den neste dosen på neste planlagte dato.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter > 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatriske 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 dose for pasienter over 12 år 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 administrasjonen 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

Laboratorieverdi	Tiltak
> 1 til 3 x ULN	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig. Ved vedvarende forhøyede verdier innenfor dette området, avbryt behandlingen med tocilizumab inntil ALAT eller ASAT er normalisert.
> 3 til 5 x ULN	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig. Avbryt dosering med tocilizumab inntil < 3 x ULN, og følg anbefalinger over for > 1 x ULN til 3 x ULN.
> 5 x 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 nøytrofiltall (ANC)

Laboratorieverdi (celler x 10 ⁹ /liter)	Tiltak
ANC > 1	Oppretthold dosering.
ANC 0,5 til 1	Avbryt dosering med tocilizumab. Gjenoppta behandling når ANC øker til > 1 x 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

Laboratorieverdi (celler x 10 ³ /mikroliter)	Tiltak
50 til 100	Juster dosen av samtidig metotreksat hvis nødvendig. Avbryt dosering med tocilizumab. Gjenoppta behandling når platetallet er > 100 x 10³/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 tocilizumabdosing 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 med dette legemidlet 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 bortsett fra området 5 cm rundt navlen, 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 Tyenne 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 tocilizumab skal ikke administreres intravenøst.

Subkutan formulering av tocilizumab 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.

Overvåkning for snarlig diagnostisering av alvorlig infeksjon anbefales for pasienter som får immunsuppressive som tocilizumab, da tegn og symptomer på akutt inflammasjon kan reduseres på grunn av 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 inkluderer yngre barn med sJIA eller pJIA som kan være mindre i stand til å kommunisere symptomene sine), og foreldre/foresatte til sJIA eller pJIA-pasienter, skal instrueres til å kontakte lege umiddelbart dersom symptomer på infeksjon oppstår, for å sikre rask undersøkelse og egnet 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 terapi før behandling initieres. Leger gjøres oppmerksom på risikoen for falske negative tuberkulintester og interferon-gamma-TB-blodprøveresultater, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunsupprimerte.

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

Viral reaktivering

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

Komplikasjoner ved divertikulitt

Sjeldne tilfeller av divertikulær perforasjon som komplikasjon ved divertikulitt har vært rapportert hos pasienter behandlet med tocilizumab. (se pkt. 4.8). Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med intestinal ulcerasjon eller divertikulitt i anamnesen. Pasienter med symptomer på komplisert divertikulitt, f.eks. abdominale smerter, blødning og/eller uforklarlig endring i

avføringsmønster med feber, skal undersøkes snarest med tanke på divertikulitt som kan være forbundet med gastrointestinal perforasjon.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert anafylakse, 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 hypersensitivitetsreaksjoner under tidligere behandling med tocilizumab, selv om de har fått forbehandling med kortikosteroider og antihistaminer. Hvis en anafylaktisk reaksjon eller annen alvorlig hypersensitivitetsreaksjon inntreffer, skal behandling med tocilizumab stoppes umiddelbart, egnet behandling initieres, og behandling med tocilizumab skal seponeres permanent.

Aktiv leversykdom og nedsatt leverfunksjon

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

Levertoksisitet

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

Det er observert alvorlige tilfeller av behandlingsinduserte 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 søke medisinsk hjelp øyeblikkelig ved tegn og symptomer på leverskade.

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

Hos RA-, GCA-, sJIA- og pJIA-pasienter bør ALAT/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, bør behandling avbrytes.

Hematologiske forandringer

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

For pasienter som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab er initiering ikke anbefalt for pasienter med ANC under $2 \times 10^9/l$. Det bør utvises forsiktighet ved vurdering av initiering av behandling hos pasienter med lave verdier for trombocytter (trombocyttall $< 100 \times 10^3/\text{mikroliter}$). Uavbrutt behandling frarådes hos pasienter som utvikler ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ eller trombocyttall $< 50 \times 10^3/\text{mikroliter}$.

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

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

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

Lipidverdier

Økning i lipidverdier inkludert total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglyserider har vært observert hos pasienter behandlet med tocilizumab (se pkt. 4.8). Hos flertallet av pasientene var det ikke tegn på økt forekomst av aterosklerose, 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 behandlingen er startet. Pasienter bør behandles for hyperlipidemi i henhold til lokale kliniske retningslinjer.

Nevrologiske sykdommer

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

Maligne lidelser

Pasienter med RA har økt risiko for maligne lidelser. Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for malignitet. 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 bør 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, særlig pediatriske eller eldre pasienter, er oppmerksomme 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 håndteres 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 for 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

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

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 162 mg/0,9 ml penn, det vil si så godt som "natriumfritt".

Polysorbat 80 (E 433)

Dette legemidlet inneholder 0,18 mg polysorbat 80 i hver 162 mg/0,9 ml ferdigfylt penn. Dette tilsvarer 0,2 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 metotreksateksponeringen.

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

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

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

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

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

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.

Tocilizumab 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 i dyr. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med tocilizumab skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen kommer fra 4 510 pasienter som fikk tocilizumab i kliniske studier. Størsteparten 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 lignende og udiffereinsierte.

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

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

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser bivirkninger fra kliniske studier og/eller erfaring etter markedsføring med tocilizumab basert på spontane kasuistikker, tilfeller fra litteraturen og tilfeller fra ikke-intervensjons-studieprogrammer. Bivirkningene er presentert etter MedDRA-organklasser. Tilhørende frekvenskategori for hver bivirkning er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og frekvens ikke kjent (kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

MedDRA- organklasser	Frekvenskategori med foretrukket betegnelse				
	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, Hypofibrinogenemi			
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaksi (dødelig) ^{1, 2, 3}	
Endokrine sykdommer			Hypotyreoidisme		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyper- kolesterole mi*		Hyper- triglyseridemi		
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, Svimmelhet			
Øyesykdommer		Konjunktivitt			
Karsykdommer		Hypertensjon			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, Dyspné			
Gastrointestinale sykdommer		Abdominale smerter, Munnulcerasjon, Gastritt	Stomatitt, Magesår		
Sykdommer i lever og galleveier				Behandlings- indusert leverskade, Hepatitt, Gulsott	Leversvikt
Hud- og underhuds- sykdommer		Utslett, Pruritus, Urtikaria		Stevens- Johnson syndrom ³	
Sykdommer i nyre og urinveier			Nefrolitt		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsst edet	Perifert ødem, Hypersensitivitets- reaksjoner			

Undersøkelser		Forhøyede hepatiske transaminaser, Vektøkning, Forhøyet totalbilirubin*			
---------------	--	--	--	--	--

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

¹ Se pkt. 4.3

² Se pkt. 4.4

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

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 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 milde til moderate i alvorlighetsgrad. De fleste ble løst uten behandling og seponering var ikke nødvendig.

Immunogenisitet

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

Nøytrofiler

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

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

Blodplater

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

Økning av hepatiske transaminaser

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 6-måneders kontrollerte kliniske tocilizumabstudien SC-I, forekom økning av ALAT og ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 tocilizumabstudien 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. Majoriteten 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.

Immunogenisitet

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

Unormale laboratorieprøver

I den 52 uker lange åpne studien med subkutan administrering (WA28118), forekom reduksjon av nøytrofilitall til under $1 \times 10^9/l$ hos 23,5 % av pasientene behandlet med subkutan tocilizumab. Reduksjoner i platetall til under $100 \times 10^3/\text{mikroliter}$ forekom hos 2 % av pasientene behandlet med subkutan tocilizumab. En økning av ALAT eller ASAT til $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 ≥ 130 mg/dl og totalkolesterol til ≥ 200 mg/dl.

pJIA-pasienter

Sikkerhetsprofilen til subkutan tocilizumab ble også evaluert hos 52 pediatriske pasienter med pJIA. Den totale pasienteksponeringen 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 tocilizumabinjeksjoner 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) pJIA-pasienter opplevde reaksjoner på injeksjonsstedet av subkutan tocilizumab. Disse reaksjonene oppsto hos 44 % av pasientene ≥ 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 grad 1-hendelser. Ingen av reaksjonene krevde seponering eller avbrudd i behandlingen.

Immunogenisitet

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

Unormale laboratorieprøver

Under rutinemessig laboratorieovervåking av populasjonen med alle som ble eksponert for tocilizumab, forekom en reduksjon i antall nøytrofile til under $1 \times 10^9/l$ hos 15,4 % av pasientene behandlet med subkutan tocilizumab. Økning av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 $\leq 50 \times 10^3/\text{mikroliter}$.

Lipidparameterer

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

GCA-pasienter

Sikkerheten av subkutan tocilizumab har blitt studert 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 behandlingsgruppen som fikk tocilizumab 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 subkutan 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.

Immunogenisitet

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

Nøytrofiler

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders kontrollerte kliniske tocilizumabstudien, oppstod det reduksjon i antall nøytrofile til under $1 \times 10^9/l$ hos 4 % av pasientene som fikk tocilizumab subkutan 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 tocilizumabstudien, var det én pasient (1 %, 1/100) i gruppen som fikk tocilizumab subkutan ukentlig som hadde en enkelt forbigående hendelse med reduksjon i blodplater til $< 100 \times 10^3/\text{mikroliter}$ uten at det var tilknyttet en blødningshendelse. Det ble ikke observert reduksjon i blodplater under $100 \times 10^3/\text{mikroliter}$ i de to placebogruppene med nedtrapping av prednison.

Økning av hepatiske transaminaser

Under rutinemessig overvåking av laboratorieverdier i den 12-måneders kontrollerte kliniske tocilizumabstudien, forekom økning av ALAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 3 % av pasientene i gruppen som fikk tocilizumab subkutan 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 $>3 \text{ ULN}$ 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 tocilizumabstudien, 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 studert i 5 dobbeltblinde, kontrollerte fase III-studier og deres forlengelsesperioder (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 var i 4 av studiene 6 måneder og i 1 studie opp til 2 år. I de dobbeltblinde studiene fikk 774 pasienter tocilizumab 4 mg/kg i kombinasjon med metotreksat, 1 870 pasienter fikk tocilizumab 8 mg/kg i kombinasjon med metotreksat/andre DMARDs og 288 pasienter fikk tocilizumab 8 mg/kg som monoterapi.

Eksponeringspopulasjonen 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 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 DMARD. I populasjonen med langtidseksponering var den totale hyppigheten av infeksjoner med tocilizumab 108 hendelser per 100 pasientår med eksponering.

I 6-måneders kontrollerte kliniske studier var hyppigheten av alvorlige infeksjoner med tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARDs 5,3 hendelser per 100 pasientår med eksponering sammenlignet med 3,9 hendelser per 100 pasientår med eksponering i gruppen som fikk placebo pluss DMARD. I monoterapistudien var hyppigheten av alvorlige infeksjoner 3,6 hendelser per 100 pasientår med eksponering i gruppen som fikk tocilizumab og 1,5 hendelser per 100 pasientår med eksponering 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 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), noen hadde dødelig utgang.

Gastrointestinale perforasjoner

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

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I de 6-måneders kontrollerte studiene ble 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 gitt 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 enn med dosering 8 mg/kg. Klinisk signifikante hypersensitivitetsreaksjoner 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 intravenøs tocilizumab (se pkt. 4.4).

Immunogenisitet

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

Nøytrofiler

I de 6-måneders kontrollerte studiene oppstod reduksjon i antall nøytrofile granulocytter $< 1 \times 10^9/l$ 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 $< 1 \times 10^9/l$ gjorde det innen 8 uker etter terapistart. Reduksjon til $< 0,5 \times 10^9/l$ 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 de 6-måneders kontrollerte kliniske studiene.

Blodplater

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

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

Svært sjeldne tilfeller av pancytopeni er rapportert etter markedsføring.

Økning av hepatiske transaminaser

I løpet av de 6-måneders kontrollerte studiene ble det observert forbigående forhøyelser av ALAT/ASAT $> 3 \times$ øvre normalverdi hos 2,1 % av pasientene som fikk tocilizumab 8 mg/kg mot

4,9 % av pasientene som fikk metotreksat og hos 6,5 % av pasientene som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss DMARDs mot 1,5 % av pasientene som fikk placebo pluss DMARDs.

Samtidig bruk av potensielt hepatotoksiske legemidler (f.eks. metotreksat) og monoterapi med tocilizumab resulterte i økt hyppighet av forhøyede leverenzymmer. Forhøyelser av ALAT/ASAT $> 5 \times$ øvre normalverdi ble observert hos 0,7 % av pasienter som fikk tocilizumab som monoterapi og hos 1,4 % av pasienter som fikk tocilizumab pluss DMARD. For de fleste av sistnevnte pasienter 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 for indirekte bilirubin på > 1 til $2 \times$ ULN og 0,4 % hadde en økning på $> 2 \times$ ULN.

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

Lipidparametere

I de kontrollerte 6-måneders-studiene ble økning av lipidparametere som totalkolesterol, triglyserider, LDL-kolesterol og/eller HDL-kolesterol ofte observert. Ved rutinemonitorering fikk ca. 24 % av pasientene som fikk tocilizumab i kliniske studier påvist vedvarende økning i totalkolesterol $\geq 6,2$ mmol/l, og 15 % opplevde en vedvarende økning i LDL til $\geq 4,1$ 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 lipidparameterne som var samsvarende med det som var sett i de 6-måneders kontrollerte studiene.

Hudreaksjoner

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

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 nøyтроpeni ble observert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Tyenne 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 inhiberer 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 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 forenlig 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 individer som ble gitt tocilizumab i doser fra 2 til 28 mg/kg intravenøst og 81 til 162 mg subkutan, avtok absolutt nøytrofilitall til sitt laveste antall 2 til 5 dager etter administrering. Deretter ble antall nøytrofile doseavhengig forbedret til utgangspunktet. Pasienter med RA og GCA 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 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 ACR20-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 ^a
--	-------------------

	TCZ subkutant 162 mg hver uke + DMARD n = 558	TCZ intravenøs 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR20 uke 24	69,4 %	73,4 %
Vektet forskjell (95 % KI)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 uke 24	47,0 %	48,6 %
Vektet forskjell (95 % KI)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 uke 24	24,0 %	27,9 %
Vektet forskjell (95 % KI)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

DMARD = sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler

TCZ = tocilizumab

i.v. = intravenøs

s.c. = subkutan

a = 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 betydelig reduksjon i DAS28 fra utgangspunktet (gjennomsnittlig forbedring) på 3,5 observert for begge behandlingsgruppene, og en tilsvarende andel av pasientene hadde oppnådd DAS28 klinisk remisjon (DAS28 < 2,6) i subkutan- (38,4 %) og intravenøs- (36,9 %) armene.

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 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 utgangspunktet 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 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 ACR20 på 60,9 %, ACR50 på 39,8 % og ACR70 på 19,7 % for pasienter behandlet med tocilizumab subkutant annenhver uke, versus placebo hvor ACR20 var på 31,5 %, ACR50 på 12,3 % og ACR70 på 5,0 %. Pasientene hadde gjennomsnittlig DAS28 ved utgangspunktet på 6,7 på subkutan- og 6,6 i placebo-armene. I uke 24 ble en betydelig reduksjon i DAS28 fra utgangspunktet observert, 3,1 på subkutan- og 1,7 i placebo-armen, og for DAS28 < 2,6, ble 32,0 % observert på subkutan- og 4,0 % i placebo-armen.

Helserelaterte effekter og livskvalitet

I studie SC-I var gjennomsnittlig reduksjon i HAQ-DI fra utgangspunktet til uke 24 på 0,6 på både subkutane og intravenøse armer. Andelen pasienter som oppnådde en klinisk relevant bedring i HAQ-DI ved uke 24 (endring fra utgangspunktet 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 utgangspunktet ved uke 24 var 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 utgangspunktet 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 utgangspunktet 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 uker lang 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.

De aktuelle pasientene fikk tocilizumabdoser i henhold til kroppsvekt. Pasienter som veide ≥ 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 annenhver uke ($n = 17$) i 52 uker. Av disse 51 pasientene var 26 (51 %) behandlingsnaive. 25 pasienter (49 %) hadde fått tocilizumab intravenøst og ble overført til subkutan tocilizumab ved baseline.

Eksplorative effektresultater viste at subkutan tocilizumab forbedret alle eksplorative effektparametere, inkludert juvenil artritt sykdomsaktivitet-skår (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS)-71 for tocilizumab-naive pasienter. Alle eksplorative effektparametere ble opprettholdt for pasienter som byttet fra intravenøs til subkutan tocilizumabbehandling gjennom hele studien for pasienter i begge kroppsvektgrupper (under 30 kg og ≥ 30 kg).

Subkutan bruk
pJIA-pasienter

Klinisk effekt

Det ble utført en 52 uker lang 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.

De aktuelle pasientene fikk tocilizumab-doser i henhold til kroppsvekt. Pasienter som veide ≥ 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. 15 pasienter (29 %) hadde fått tocilizumab intravenøst og ble overført 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 ≥ 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 ≥ 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 lignende i alle 4 behandlingsgruppene (se tabell 3).

Tabell 3: Varighet av behandling med kortikosteroid under screening i 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
Varighet (dager)				
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 – Max	6 – 63	12 – 82	1 – 87	9 – 87

s.c. = subkutan

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

Evaluerings av tid til første oppbluss av GCA viste en signifikant lavere risiko for oppbluss hos gruppen som fikk tocilizumab subkutan 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 subkutan annenhver uke, sammenlignet med gruppen som fikk placebo pluss 26 uker med prednison (sammenlignet på signifikansnivå 0,01). Gruppen som fikk tocilizumab subkutan 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 akkumulerte 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 akkumulert 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: Effekteresultater 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. annen hver uke + 26 uker nedtrapping av prednison n = 49
Primært Endepunkt				
****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	N/A	N/A	42 %*	39,06 %*
(99,5 % KI)			(18,00, 66,00)	(12,46, 65,66)
Sentrale Sekundære Endepunkter				
Langvarig 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	N/A	N/A	38,35 %*	35,41 %**
(99,5 % KI)			(17,89, 58,81)	(10,41, 60,41)
Andre Sekundære Endepunkter				
Tid til første GCA-oppbluss ¹ (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 ¹ (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 ¹ (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 ¹ (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 ¹ (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 ¹ (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)
Akkumulerte glukokortikoid-doser (mg)				
Median ved uke 52 (tocilizumab-grupper versus placebo+26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
Median ved uke 52 (tocilizumab-grupper versus placebo +52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Eksplorative Endepunkter				
Årlig frekvens for tilbakefall, uke 52 [§] 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 >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

¹ analyse av tid (i dager) mellom klinisk remisjon og første oppbluss av sykdom

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

[§] statistiske analyser er ikke gjennomført

N/A= ikke relevant

HR = hazardratio

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 symptomer ved RA ble undersøkt i fem randomiserte, dobbeltblinde multisenterstudier. Studiene I-V inkluderte pasienter ≥ 18 år med aktiv RA, diagnostisert i henhold til American College of Rheumatology (ACR)-kriterier og som hadde minst åtte ømme og seks hovne ledd ved behandlingsstart.

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

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

Studie II gikk over to år og hadde planlagte analyser ved uke 24, uke 52 og uke 104. 1 196 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons på metotreksat ble evaluert. Tocilizumab 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt som blindet behandling hver fjerde uke i 52 uker, kombinert med stabil dose metotreksat (10-25 mg ukentlig). Etter uke 52 kunne alle pasientene motta åpen behandling med tocilizumab 8 mg/kg. Av de pasientene som fullførte studien som opprinnelig var randomisert til placebo + metotreksat, fikk 86 % åpen tocilizumab 8 mg/kg i år 2. Det primære endepunktet ved uke 24 var andel pasienter som oppnådde ACR 20-respons. Ved uke 52 og uke 104 var de koprimære endepunktene forebygging av leddskade og forbedring av fysisk funksjon.

Studie III evaluerte 623 pasienter med utilstrekkelig klinisk respons på metotreksat. Tocilizumab 4 eller 8 mg/kg eller placebo ble gitt 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 behandling, inkludert en eller flere DMARDs. Tocilizumab 8 mg/kg eller placebo ble gitt hver fjerde uke i kombinasjon med stabile doser DMARDs.

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

Klinisk respons

Pasienter behandlet med tocilizumab 8 mg/kg hadde statistisk signifikant høyere ACR 20-, 50-, 70-responsrater etter 6 måneder i alle studiene, sammenlignet med kontrollgruppene (tabell 5). 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 antall 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 utgangspunktet. En signifikant reduksjon i DAS28 (gjennomsnittlig forbedring) på 3,1-3,4 fra utgangspunktet 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 ved uke 104 sammenlignet med 48 % ved 52 uker og 33 % av pasientene ved uke 24.

I en samleanalyse av studie II, III og IV var andelen pasienter som fikk 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 versus 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)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotreksat

PBO - Placebo

DMARD - Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler

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

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

Viktig klinisk respons

Etter 2 år med behandling med tocilizumab pluss metotreksat oppnådde 14 % av pasientene en stor klinisk respons (vedvarende ACR70-respons i 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 komponentene, 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 inhiberingen av progresjon av strukturell leddskade hos pasienter behandlet med tocilizumab pluss metotreksat vedlikeholdt i det andre året av behandlingen. Den største endringen fra utgangspunktet ved uke 104 i total Sharp-Genant score var signifikant lavere for pasienter randomisert til tocilizumab 8 mg/kg pluss metotreksat ($p < 0,0001$) sammenlignet med pasienter som var randomisert til placebo pluss metotreksat.

Tabell 6: Radiografiske gjennomsnittlige endringer i løpet av 52 uker i studie II

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

PBO - Placebo

MTX - Metotreksat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Leddavsmaalning

* - $p \leq 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ vs. PBO + MTX

Etter ett års behandling med tocilizumab pluss metotreksat, hadde 85 % av pasientene (n=348) ingen progresjon i strukturell leddskade, definert ved en endring i total Sharpscore på null eller mindre,

sammenlignet med 67 % av placebo pluss metotreksatbehandlede pasienter (n=290) ($p \leq 0,001$). Dette forble konstant etter 2 år med behandling (83 %; n=353). Nittitre prosent (93 %; n=271) av pasientene hadde ingen progresjon mellom uke 52 og uke 104.

Helserelaterte effekter og livskvalitet

Pasienter som fikk behandling med tocilizumab oppga forbedring i alle pasientrapporterte parametere (Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)-, Short Form-36- og Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-spørreskjemaer). Statistisk signifikant forbedring av HAQ-DI-skår ble observert hos pasienter behandlet med tocilizumab i forhold til pasienter behandlet med DMARDs. I løpet av den åpne perioden av studie II, har forbedringen i fysisk funksjon vedvart i opptil 2 år. Ved uke 52 var hovedendringen i HAQ-DI -0,58 i gruppen som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss metotreksat sammenlignet med -0,39 i gruppen som fikk placebo + metotreksat. Gjennomsnittlig endring i HAQ-DI var opprettholdt ved uke 104 i gruppen som fikk tocilizumab 8 mg/kg pluss metotreksat (-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 uke 2 og forble innenfor normalverdiene til uke 24.

Tocilizumab versus adalimumab i monoterapi

Studie VI (WA19924), en 24-ukers dobbeltblindet studie som sammenlignet tocilizumab som monoterapi med adalimumab som monoterapi, vurderte 326 RA-pasienter som ikke tolererte MTX eller hvor fortsatt behandling med MTX ble vurdert som uegnet (inkludert utilstrekkelig respons på MTX). Pasienter i tocilizumabgruppen fikk intravenøs infusjon av tocilizumab (8 mg/kg) hver 4. uke (q4u) og subkutan placeboinjeksjon hver 2. uke (q2u). Pasienter i adalimumabgruppen fikk en subkutan adalimumabinjeksjon (40 mg) q2u og en intravenøs placeboinfusjon q4u.

Det ble sett en statistisk signifikant forbedret behandlingseffekt av tocilizumab, sammenlignet med adalimumab, i sykdomskontroll fra utgangspunktet til uke 24 for det primære endepunktet endring i DAS28 og for alle sekundære endepunkter (tabell 7).

Tabell 7: Effekteresultatet for studie VI (WA19924)

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

^ap-verdi er justert for lokalisering og varighet av RA for alle endepunkter og i tillegg utgangsnivå-verdi for alle kontinuerlige endepunkter.

^b 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

TCZ = tocilizumab

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til tocilizumab er karakterisert ved ikke-lineær eliminasjon, som er en kombinasjon av lineær clearance og Michaelis-Menten-eliminasjon. Den ikke-lineære delen av eliminasjon fører til en økning i eksponering som er mer enn dose-proporsjonal. De farmakokinetiske parametrene 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 åpenbar clearance og tilstedeværelse av antistoffer mot legemidlet.

Intravenøs bruk *RA-pasienter*

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

De følgende parameterne (beregnet gjennomsnitt $\pm$ SD) ble estimert for en tocilizumabdose på 8 mg/kg gitt hver 4. uke: Steady state-areal under kurven (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ time $\times$ 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 ≥ 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 $226 \pm 50,3$ mikrogram/ml, som er høyere enn gjennomsnittlig eksponeringsverdier for pasientpopulasjonen (dvs. uavhengig av kroppsvekt) som beskrevet over. Doserresponskurven for tocilizumab flater ut ved høyere eksponering, som resulterer i mindre nytte-gevinst for hver økning i tocilizumabkonsentrasjon. Dermed ble ikke klinisk meningsfulle økninger i effekt demonstrert for pasienter behandlet med > 800 mg med tocilizumab.

Tocilizumab-doser over 800 mg per infusjon er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2).

Distribusjon

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

Eliminasjon

Etter intravenøs administrasjon 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 hver 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_{max} for tocilizumab henholdsvis $7\,970 \pm 3\,432$ mikrogram $\times$ time/ml, $43,0 \pm 19,8$ mikrogram/ml, og $49,8 \pm 21,0$ mikrogram/ml. Akkumulasjonsratio for AUC, C_{min} , og C_{max} var henholdsvis 6,32, 6,30 og 5,27. Steady-state ble nådd etter 12 uker for AUC, C_{min} , og C_{max} .

For 162 mg dose annenhver uke var antatt gjennomsnittlig ($\pm$ SD) steady-state AUC uke 2, C_{min} og C_{max} for tocilizumab henholdsvis $3\,430 \pm 2\,660$ mikrogram $\times$ time/ml, $5,7 \pm 6,8$ mikrogram/ml, og $13,2 \pm 8,8$ mikrogram/ml. Akkumulasjonsratio for AUC, C_{min} , og C_{max} 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_{max} .

Absorpsjon

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

Eliminasjon

For subkutan administrasjon 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 ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenøst annenhver uke (pasienter som veide under 30 kg), 162 mg subkutant hver uke (pasienter som veide ≥ 30 kg) eller 162 mg subkutant 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 subkutant (se pkt. 4.2).

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

Tocilizumab farmakokinetisk parameter	162 mg hver uke, ≥ 30 kg	162 mg annenhver uke, under 30 kg
C_{maks} (mikrog/ml)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
C_{min} (mikrog/ml)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
$C_{\text{gjennomsnitt}}$ (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 $C_{\text{gjennomsnitt}}$ eller AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 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 subkutant 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 pediatriiske 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 pediatriiske 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 ≥ 0 kg), 10 mg/kg intravenøst hver fjerde uke (pasienter som veide under 30 kg), 162 mg subkutant annenhver uke (pasienter som veide ≥ 30 kg) eller 162 mg subkutant hver tredje uke (pasienter som veide under 30 kg).

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

Tocilizumab farmakokinetisk parameter	162 mg annenhver uke, ≥ 30 kg	162 mg hver tredje uke, under 30 kg
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
$C_{\text{gjennomsnitt}}$ (mikrog/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Akkumulering C_{max}	1,72	1,32
Akkumulering C_{min}	3,58	2,08
Akkumulering $C_{\text{gjennomsnitt}}$ eller AUC_{τ}^*	2,04	1,46

* τ = 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 ≥ 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. Derfor bør kroppsvektbasert dosering 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 ≥ 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 tocilizumabkonsentrasjoner. Så snart den ikke-lineære clearanceveien er mettet ved høyere tocilizumabkonsentrasjoner, 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 parametre ved steady-state etter subkutan dosering ved GCA

Tocilizumab farmakokinetisk parameter	Subkutant	
	162 mg annenhver uke	162 mg ukentlig
$C_{\max}$ (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
$C_{\text{gjennomsnitt}}$ (mikrog/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Akkumulering $C_{\max}$	2,18	8,88
Akkumulering $C_{\min}$	5,61	9,59
Akkumulering $C_{\text{gjennomsnitt}}$ eller AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 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 med tocilizumab annenhver uke. Omtrent 90 % av steady-state (AUC_{τ}) 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 bunnkonsentrasjoner av tocilizumab 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 påfallende forskjeller i farmakodynamiske parametre, 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_{avg} 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_{avg} 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 $t_{1/2}$ rundt 4 dager. Biotilgjengeligheten for den subkutane formuleringen var 0,8. Medianverdiene for $t_{\max}$ 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 l, det perifere distribusjonsvolumet var 3,37 l, hvilket resulterte i et distribusjonsvolum ved steady state på 7,46 l.

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 populasjonsparametre.

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

Farmakokinetiske populasjonsanalyser hos 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 eliminasjon og absorpsjon. Derfor bør kroppsvektbasert dosering 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 (javaape) 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. Imidlertid ble en liten økning i abort/fosterdød observert ved høy systemisk eksponering (> 100 x høyere enn eksponering hos mennesker) hos gruppen som fikk 50 mg/kg/dag i forhold til gruppene som fikk placebo eller andre lave doser. Selv om IL-6 ikke ser ut til å være et kritisk cytokin for fostervekst eller immunologisk kontroll av mor/foster-kontakt, kan man ikke utelukke at nevnte funn har en sammenheng med tocilizumab.

Behandling med en murinanalog ga ikke toksisitet hos juvenile mus. Mer spesifikt forekom ikke svekket 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 Hjelpestoffer

L-arginin
L-histidin
L-melkesyre
Natriumklorid
Polysorbat 80 (E 433)
Saltsyre (E 507) og/eller natriumhydroksid (E 524) (til pH-justering)
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

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevar ferdigfylte pennene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Ferdigfylte pennene kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i én enkelt periode på opptil 14 dager. De ferdigfylte pennene må beskyttes mot lys, og kastes dersom den ikke brukes i løpet av denne 14-dagers perioden ved romtemperatur (opptil 30 °C) eller ved den opprinnelige utløpsdatoen, avhengig av hva som inntreffer først.

Dato og tidspunkt for når esken ble tatt ut av kjøleskapet skal 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 (type I-glass) med en fastmontert kanyle av rustfritt stål 27G ½ med tynn vegg med en lateksfri kanylehet og en stempelstopper (brombutylgummi), som inneholder 162 mg Tyenne montert i en ferdigfylt penn.

Pakningsstørrelser på 1, 4 og 12 ferdigfylte pennene.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tyenne leveres i en ferdigfylt penn til engangsbruk. Etter å ha tatt den ferdigfylte pennen ut av kjøleskap må den romtempereres ved å vente i 45 minutter før injisering. Pennen skal ikke ristes.

Etter å ha tatt av hetten må injeksjonen startes umiddelbart, for å forhindre at legemidlet tørker ut og blokkerer kanylen. Dersom den ferdigfylte pennen ikke brukes umiddelbart etter at hetten er fjernet, må den kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, og en ny ferdigfylt penn må brukes.

Hvis den oransje stempelstangen ikke rører seg etter trykking på aktiveringsknappen, skal pennen kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander. Det **skal ikke** gjøres et forsøk på å bruke den ferdigfylte pennen på nytt. Injeksjonen skal ikke gjentas med en annen ferdigfylt penn, men helsepersonell skal kontaktes for assistanse. Legemidlet må ikke brukes hvis væsken er uklar eller inneholder partikler, hvis det har annen farge enn fargeløs til lysegul, eller hvis noen av delene av den ferdigfylte pennen ser ut til å være skadet.

Detaljerte instruksjoner for tilberedning og administrering av Tyenne med ferdigfylt penn er gitt i pakningsvedlegget.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1754/010
EU/1/23/1754/011
EU/1/23/1754/012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:
Dato for siste fornyelse:

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

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk virkestoff

Merck Serono S.A.
Chemin du Fenil, Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Sveits

mAbxience S.A.U.
Calle José Zabala 1040
Garin, B1619JNA, Buenos Aires
Argentina

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Østerrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

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

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning 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 pasientinformasjonspakke som dekker de terapeutiske indikasjonene RA, sJIA, pJIA og GCA, for å sikre at alle potensielle brukere av Tyenne har fått informasjonsmateriell.

Informasjonspakken for pasienter skal inneholde følgende viktige elementer:

- Pakningsvedlegg (med instruksjoner for subkutan administrasjonsmåte) (f.eks. lenke til EMAs nettside)
- Pasientkort
 - poengtere risikoen for å få infeksjoner som kan bli alvorlige hvis de ikke behandles. I tillegg kan noen tidligere infeksjoner oppstå på ny. 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 Tyenne.
 - poengtere at pasienter som bruker Tyenne kan oppleve komplikasjoner med divertikulose 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).
 - poengtere risikoen for at pasienter som bruker Tyenne kan utvikle alvorlig leverskade. Pasientenes leverfunksjon vil bli overvåket for endringer i nivået av leverenzymmer ved hjelp av leverfunksjonstester under Tyenne-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 FOR HETTEGLASS**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tyenne 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
tocilizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-arginin, L-histidin, L-melkesyre, natriumklorid, E 433, E 507 og/eller E 524, vann til
injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

80 mg/4 ml

1 hetteglass á 4 ml

4 hetteglass á 4 ml

200 mg/10 ml

1 hetteglass á 10 ml

4 hetteglass á 10 ml

400 mg/20 ml

1 hetteglass á 20 ml

4 hetteglass á 20 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

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

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

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

Skal ikke fryses

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1754/001

EU/1/23/1754/002

EU/1/23/1754/003

EU/1/23/1754/004

EU/1/23/1754/005

EU/1/23/1754/006

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
HETTEGLASS**

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

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

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

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 FOR FERDIGFYLT SPRØYTE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tyenne 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
tocilizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 162 mg tocilizumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-arginin, L-histidin, L-melkesyre, natriumklorid, E 433, E 507 og/eller E 524, vann til
injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
1 ferdigfylt sprøyte
4 ferdigfylte sprøyter
12 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

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

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Ferdigfylte sprøyter kan oppbevares i én enkelt periode på opptil 14 dager ved høyst 30 °C.

Oppbevar ferdigfylte sprøyter i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Dato da den ble tatt ut av kjøleskapet: / /

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1754/007

EU/1/23/1754/008

EU/1/23/1754/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Tyenne 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

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

ETIKETT FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tyenne 162 mg injeksjon
tocilizumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

162 mg

6. ANNET

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
ESKE FERDIGFYLT PENN**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tyenne 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
tocilizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

1 ferdigfylt penn inneholder 162 mg tocilizumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-arginin, L-histidin, L-melkesyre, natriumklorid, E 433, E 507 og/eller E 524, vann til
injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
1 ferdigfylt penn
4 ferdigfylte penner
12 ferdigfylte penner

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk
Les pakningsvedlegget før bruk

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

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

Skal ikke fryses

Ferdigfylte penner kan oppbevares i én enkelt periode på opptil 14 dager ved høyst 30 °C.

Oppbevar ferdigfylte penner i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Dato da den ble tatt ut av kjøleskapet: / /

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1754/010

EU/1/23/1754/011

EU/1/23/1754/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Tyenne 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

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

ETIKETT FERDIGFYLT PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tyenne 162 mg injeksjon
tocilizumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

162 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tyenne 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning tocilizumab

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

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

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

I tillegg til dette pakningsvedlegget vil du få et **pasientkort** som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må være oppmerksom på før og under behandling med Tyenne.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Tyenne er og hva det brukes mot

Tyenne 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. Tyenne reduserer symptomer som smerter og hevelse i leddene, og kan også forbedre din evne til å utføre daglige gjøremål. Det er blitt vist at Tyenne kan utsette ødeleggelsene av brusk og knokler i leddene forårsaket av sykdommen, samt forbedre din evne til å utføre vanlige, daglige aktiviteter.

- **Tyenne brukes til behandling av voksne** med moderat til alvorlig **aktiv revmatoid artritt (RA)**, en autoimmun sykdom, der tidligere behandling har vært ineffektiv. Tyenne gis vanligvis sammen med metotreksat. Tyenne kan også gis alene hvis legen avgjør at metotreksat ikke er egnet.
- Tyenne kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt hvor man ikke tidligere har vært behandlet med metotreksat.
- **Tyenne brukes til å behandle barn med sJIA.** Tyenne 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. Tyenne brukes for å bedre symptomene ved sJIA og kan gis sammen med metotreksat eller alene.
- **Tyenne brukes til å behandle barn med pJIA.** Tyenne 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. Tyenne brukes til å bedre symptomene på pJIA og kan gis sammen med metotreksat eller alene.

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

2. Hva du må vite før du blir gitt Tyenne

Tyenne skal ikke gis

- hvis du er **allergisk** overfor tocilizumab eller noen av de andre innholdsstoffene 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 underrette lege eller sykepleier som skal gi deg infusjonen.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du gis Tyenne.

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

Barn og ungdom

Det er ikke anbefalt å bruke Tyenne 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 Tyenne.

Andre legemidler og Tyenne

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. Tyenne kan påvirke effekten av noen legemidler, og det kan bli nødvendig å justere doseringen av disse. Du må **informere legen din** hvis du bruker legemidler som inneholder noen av følgende virkestoffer:

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

For vaksinerings, se avsnittet med advarsler ovenfor.

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

Graviditet og amming

Tyenne 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.

Fruktbare kvinner (fertile kvinner) må bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandlingen.

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

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Tyenne inneholder natrium

Etter fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder dette legemidlet 221,6 mg natrium i hver maksimal dose på 800 mg. Dette tilsvarer 11,1 % av WHO's anbefalte maksimale daglige dose av natrium gjennom dietten på 2 g natrium for en voksen person.

Tyenne inneholder polysorbat 80 (E 433)

Dette legemidlet inneholder 0,8 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass med 80 mg/4 ml, 2 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass med 200 mg/10 ml og 4 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass med 400 mg/20 ml. Dette tilsvarer 0,2 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen hvis du eller barnet ditt har kjente allergier.

3. Hvordan Tyenne blir gitt

Dette legemidlet er underlagt begrenset forskriving av legen din.

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

Voksne RA-pasienter

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

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

Barn med sJIA (2 år og oppover)

Den vanlige dosen av Tyenne er avhengig av vekten din.

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

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

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

Barn med pJIA (2 år og oppover)

Vanlig dose av Tyenne er avhengig av vekten din.

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

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

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

Pasienter med CRS

Den vanlige dosen av Tyenne 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.

Tyenne kan gis alene eller i kombinasjon med kortikosteroider.

Pasienter med covid-19

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

Dersom du gis for mye av Tyenne

Siden Tyenne 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 Tyenne

Siden Tyenne 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 behandlingen med Tyenne avbrytes

Behandling med Tyenne skal ikke avbrytes 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 Tyenne forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkninger kan oppstå opp til minst 3 måneder etter siste dose Tyenne.

Mulige alvorlige bivirkninger:

Snakk **umiddelbart** med lege dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

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

Allergiske reaksjoner under eller etter infusjon:

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

Tegn på alvorlige infeksjoner:

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

Tegn og symptomer på levertoksisitet:

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

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

Liste over andre mulige bivirkninger

Hvis du merker noen av disse skal du underrette legen din **snarest mulig**:

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 (hypersensitivitets) reaksjoner
- øyeinfeksjon (konjunktivitt)
- hodepine, svimmelhet, høyt blodtrykk
- sår i munn, magesmerter
- væskeretensjon (ødem) i nedre del av beina, vektøkning
- hoste, kortpustethet
- lavt antall hvite blodceller påvist ved blodprøve (nøytropeni, leukopeni)
- unormale leverfunksjonsprøver (økte transaminaser)
- påvist økt bilirubin i blodprøver
- lave nivåer av fibrinogen i blodet (et protein som er involvert i blodlevring).

Mindre vanlige bivirkninger:

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- divertikulitt (feber, kvalme, diaré, forstoppelse, magesmerter)
- røde opphovnede områder i munnen

- høye blodfettnivåer (triglyserider)
- magesår
- nyrestein
- underaktiv skjoldbruskkjertel.

Sjeldne bivirkninger:

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer

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

Svært sjeldne bivirkninger:

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer

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

Barn med sJIA

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

Barn med pJIA

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

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tyenne

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 Tyenne

- Virkestoffet er tocilizumab.
Hvert hetteglass på 4 ml inneholder 80 mg tocilizumab (20 mg/ml).
Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 200 mg tocilizumab (20 mg/ml).
Hvert hetteglass på 20 ml inneholder 400 mg tocilizumab (20 mg/ml).
- Andre innholdsstoffer er L-arginin, L-histidin, L-melkesyre, natriumklorid, polysorbat 80 (E 433), saltsyre (E 507) og/eller natriumhydroksid (E 524), vann til injeksjonsvæsker. For natrium

og polysorbat 80, se avsnitt 2 «Tyenne inneholder natrium» og «Tyenne inneholder polysorbat 80 (E 433)» ovenfor.

Hvordan Tyenne ser ut og innholdet i pakningen

Tyenne er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Konsentratet er en klar og fargeløs til lysegul oppløsning.

Tyenne leveres i hetteglass som inneholder 4 ml, 10 ml eller 20 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Hver pakning inneholder 1 eller 4 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Østerrike

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner til tilberedning før bruk

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk. Kun løsninger som er klare og fargeløse til lysegule og fri for synlige partikler skal fortynnes. Bruk steril kanyle og sprøyte for å tilberede Tyenne.

Voksne RA-, covid-19- og CRS-pasienter (≥ 30 kg)

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) aseptisk fra en 100 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av Tyenne konsentrat som pasienten skal ha i sin dose. Trekk opp den forskrevne mengde Tyenne konsentrat (0,4 ml/kg) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 100 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

Bruk hos den pediatriske populasjonen

sJIA-, pJIA- og CRS-pasienter ≥ 30 kg

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) aseptisk fra en 100 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av Tyenne konsentrat som pasienten skal ha. Trekk opp den forskrevne mengde Tyenne konsentrat (**0,4 ml/kg**) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 100 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

sJIA- og CRS-pasienter < 30 kg

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) aseptisk fra en 50 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av Tyenne konsentrat som pasienten skal ha i sin dose. Trekk opp den forskrevne mengde Tyenne konsentrat (**0,6 ml/kg**) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 50 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

pJIA-pasienter < 30 kg

Trekk opp steril, pyrogenfri natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) aseptisk fra en 50 ml infusjonspose, tilsvarende det volumet av Tyenne konsentrat som pasienten skal ha i sin dose. Trekk opp den forskrevne mengde Tyenne konsentrat (**0,5 ml/kg**) fra hetteglasset og overfør til infusjonsposen, som da får et sluttvolum på 50 ml. Bland oppløsningen ved sakte å vende posen for å unngå skumdannelse.

Når Tyenne fortynnes med natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %), er legemidlet forlikelig med infusjonsposer og -flasker av polypropylen, polyetylen og polyvinylklorid samt infusjonsflasker av glass.

Tyenne er kun til engangsbruk.

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tyenne 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte tocilizumab

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du 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 Tyenne.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Tyenne er og hva det brukes mot

Tyenne inneholder virkestoffet tocilizumab, som er et protein laget i spesifikke immunceller (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. Tyenne 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 (RA)**, som ikke tidligere har vært behandlet med metotreksat.

Tyenne reduserer symptomer på RA som smerter og hevelser i leddene, og kan også forbedre din evne til å utføre daglige gjøremål. Det er blitt vist at Tyenne kan utsette ødeleggelsen av brusk og knokler i leddene forårsaket av sykdommen, og forbedre din evne til å utføre vanlige, daglige aktiviteter.

Tyenne gis vanligvis sammen med et annet legemiddel mot RA som heter metotreksat. Tyenne kan også gis alene hvis legen mener at metotreksat ikke er egnet.

- **voksne med en sykdom i pulsårene som kalles kjempecelleartritt (GCA)**, forårsaket av betennelse i kroppens største pulsårer, særlig de som forsyner blod til hodet og nakken. Symptomene inkluderer hodepine, utmattelse (fatigue) og smerter i kjeven. Det kan resultere i slag og blindhet.

Tyenne 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 Tyenne til behandlingen kan man bruke steroider i et kortere tidsrom, samtidig som sykdommen holdes under kontroll.

- **barn og ungdom, i alderen 1 år og oppover, med aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA)**, en inflammatorisk sykdom som forårsaker smerte og hevelse i ett eller flere ledd, samt feber og utslett.

Tyenne brukes for å bedre symptomene ved sJIA. Det kan gis i kombinasjon med metotreksat eller alene.

- **barn og ungdom, i alderen 2 år og oppover, med aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)**. Dette er en inflammatorisk sykdom som forårsaker smerte og hevelse i ett eller flere ledd.

Tyenne brukes til å bedre symptomene ved pJIA. Det kan gis i kombinasjon med metotreksat eller alene.

2. Hva du må vite før du bruker Tyenne

Bruk ikke Tyenne

- 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.

Snakk med lege hvis noe av dette gjelder for deg. Bruk ikke Tyenne.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tyenne.

- **Informér legen din umiddelbart** dersom du får en **allergisk reaksjon** som tett bryst, hvesende pust, alvorlig svimmelhet eller ørhet, opphovnede lepper, hevelse i tunge eller ansikt, hudkløe, elveblest eller utslett under eller etter injeksjonen.
- Ta ikke neste dose før du har informert legen din OG legen din har fortalt deg at du kan ta neste dose, dersom du har opplevd symptomer på allergisk reaksjon etter injisering av Tyenne.
- Dersom du har en **infeksjon**, kortvarig eller langvarig, eller dersom du ofte får infeksjoner. **Informér legen din umiddelbart** dersom du føler deg uvel. Tyenne kan redusere kroppens evne til å respondere på infeksjoner og kan forverre en eksisterende infeksjon eller øke risiko for å få nye infeksjoner.
- Informér legen din dersom du har hatt **tuberkulose**. Legen din vil undersøke deg for tegn og symptomer på tuberkulose før du starter behandlingen med Tyenne. Ved symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, slapphet, mild feber), eller hvis annen infeksjon oppstår under eller etter behandlingen må du fortelle det til legen din umiddelbart.

- Informer legen din dersom du har **hatt magesår eller divertikulitt**. Symptomer kan være magesmerter og uforklarlige endringer i avføringsmønster med feber.
- Informer legen din dersom du har en **leversykdom**. Før du bruker Tyenne kan legen velge å ta en blodprøve for å måle leverfunksjonen din.
- Informer legen din **dersom du nylig har fått en vaksine** eller planlegger vaksinerings. Alle pasienter bør være a jour med all vaksinerings før oppstart av behandling med Tyenne. Noen typer vaksiner bør ikke gis ved behandling med Tyenne.
- Informer legen din hvis du har **kreft**. Legen vil avgjøre om du likevel kan få Tyenne.
- Informer legen din hvis du har **risikofaktorer for hjertesykdom** slik som økt blodtrykk og økt kolesterol. Disse faktorene må overvåkes mens du får Tyenne.
- 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 Tyenne for å undersøke om du har lavt antall hvite blodceller, lavt blodplattetall eller høye verdier av leverenzymmer.

Barn og ungdom

Det er ikke anbefalt å bruke Tyenne ferdigfylt sprøyte hos barn under 1 år.

Tyenne skal ikke gis til barn med sJIA (systemisk juvenil idiopatisk artritt) som veier mindre enn 10 kg.

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

Andre legemidler og Tyenne

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Tyenne kan påvirke hvordan noen 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
- kalsiumkanalblokkere (slik som amlodipin), brukes ved behandling av høyt blodtrykk
- teofyllin, brukes ved behandling av astma
- warfarin eller fenprocumon, brukes som blodfortynnende midler
- fenytoin, brukes ved behandling av krampeanfall
- ciklosporin, brukes for å undertrykke immunsystemet ved organtransplantasjoner
- benzodiazepiner (slik som temazepam), brukes for å lindre angst

For vaksinerings, se avsnittet med advarsler ovenfor.

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

Graviditet og amming

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

Fruktbare kvinner (fertile kvinner) må bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandlingen.

Avbryt ammingen hvis du skal få Tyenne og snakk med lege. Før du starter å amme bør du ha fått siste dose av Tyenne for minst 3 måneder siden. Det er ukjent om Tyenne 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.

Tyenne inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ferdigfylt sprøyte på 162 mg/0,9 ml, det vil si så godt som "natriumfritt".

Tyenne inneholder polysorbat 80 (E 433)

Dette legemidlet inneholder 0,18 mg polysorbat 80 i hver 162 mg/0,9 ml ferdigfylt sprøyte. Dette tilsvarer 0,2 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen hvis du eller barnet ditt har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Tyenne

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.

Voksne med RA eller GCA

Den anbefalte dosen ved RA (revmatoid artritt) eller GCA (kjempecelleartritt) hos voksne er 162 mg (innholdet i 1 ferdigfylt sprøyte) gitt én gang i uken.

Barn og ungdom med sJIA (i alderen 1 år og oppover)

Den vanlige dosen med Tyenne 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 Tyenne 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.

Tyenne blir gitt som en injeksjon under huden (subkutant). Ved oppstart kan lege eller sykepleier injisere Tyenne. Legen din kan imidlertid bestemme at du kan injisere Tyenne selv. I så fall vil du få opplæring i hvordan du injiserer Tyenne selv. Foreldre og omsorgspersoner vil få opplæring i hvordan man injiserer Tyenne for pasienter som ikke kan injisere selv, slik som barn.

Snakk med legen din dersom du har noen spørsmål om å injisere deg selv eller en pasient (barn) du passer på. Du finner en detaljert bruksanvisning for administrering på slutten av dette pakningsvedlegget.

Dersom du tar for mye av Tyenne

Siden Tyenne 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 Tyenne 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 den ukentlige dosen eller dosen du tar annenhver uke i mer enn 7 dager før du husker det, eller du er usikker på når du skal injisere Tyenne, 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 Tyenne nøyaktig som forskrevet av legen. Hold oversikt over din 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 Tyenne, kontakt lege eller apotek.

Dersom du avbryter behandling med Tyenne

Du skal ikke avbryte behandling med Tyenne 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 Tyenne forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkninger kan oppstå etter 3 måneder eller mer etter siste dose av Tyenne.

Mulige alvorlige bivirkninger

Snakk **umiddelbart** med lege dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

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

Allergiske reaksjoner under eller etter injeksjonen:

- vanskeligheter med å puste, tetthet i brystet eller ørhet.
- utslett, kløe, elveblest, hevelse på lepper, tunge eller i ansikt.

Tegn på alvorlige infeksjoner:

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

Tegn og symptomer på leverbivirkninger

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

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

Liste over andre mulige bivirkninger

Hvis du merker noen av disse, skal du underrette legen din **snarest mulig**:

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 (hypersensitivitets) reaksjoner
- øyeinfeksjon (konjunktivitt)
- hodepine, svimmelhet, høyt blodtrykk
- sår i munn, magesmerter
- væskeretensjon (ødem) i nedre del av beina, vektøkning
- hoste, kortpustethet
- lavt antall hvite blodceller påvist ved blodprøve (nøytropeni, leukopeni)
- unormale leverfunksjonsprøver (økte transaminaser)
- påvist økt bilirubin i blodprøver
- lave nivåer av fibrinogen i blodet (et protein som er involvert i blodlevring).

Mindre vanlige bivirkninger:

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

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

Sjeldne bivirkninger:

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer

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

Svært sjeldne bivirkninger:

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer

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

Ytterligere bivirkninger hos barn og ungdom med sJIA eller pJIA

Bivirkninger hos barn og ungdom med sJIA eller pJIA er generelt stilsvarende 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, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tyenne

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt 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.

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Ferdigfylte sprøyter kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i én enkelt periode på opptil 14 dager. De ferdigfylte sprøytene må beskyttes mot lys, og kastes dersom de ikke brukes i løpet av denne 14-dagers perioden ved romtemperatur (opptil 30 °C) eller ved den opprinnelige utløpsdatoen, avhengig av hva som inntreffer først.

Ikke bruk legemidlet dersom det er uklart eller inneholder partikler, har en annen farge enn fargeløs til lysegul, 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 umiddelbart, for å forhindre at legemidlet tørker ut og blokkerer kanylen. Dersom den ferdigfylte sprøyten ikke brukes umiddelbart etter at hetten er fjernet, må den kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, og en ny ferdigfylt sprøyte skal brukes.

Hvis stampelet 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.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tyenne

- Virkestoffet er tocilizumab.
- Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.
- Andre innholdsstoffer er L-arginin, L-histidin, L-melkesyre, natriumklorid, polysorbat 80 (E 433), saltsyre (E 507) og/eller natriumhydroksid (E 524), vann til injeksjonsvæsker. For natrium og polysorbat 80, se avsnitt 2 «Tyenne inneholder natrium» og «Tyenne inneholder polysorbat 80 (E 433)» ovenfor.

Hvordan Tyenne ser ut og innholdet i pakningen

Tyenne er en injeksjonsvæske, oppløsning. Oppløsningen er klar og fargeløs til lysegul.

Tyenne leveres som en 0,9 ml ferdigfylt sprøyte som inneholder 162 mg tocilizumab injeksjonsvæske, oppløsning.

Hver pakning inneholder 1, 4 eller 12 ferdigfylte sprøyter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Fresenius Kabi Austria GmbH

Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Østerrike

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.

7. Bruksanvisning

Les denne bruksanvisningen før du bruker Tyenne ferdigfylt sprøyte og hver gang du henter ut en ny pakning på resept.

Viktig informasjon

- Les pakningsvedlegget som følger med Tyenne ferdigfylt sprøyte, her finnes viktig informasjon du må kjenne til før du bruker den.
- Før du bruker Tyenne ferdigfylt sprøyte første gang, må du sørge for at legen viser deg eller din omsorgsperson hvordan den brukes på riktig måte.
- Personer som er blinde eller har synsproblemer skal ikke bruke Tyenne ferdigfylt sprøyte uten hjelp fra en person som har fått opplæring i bruk av Tyenne ferdigfylt sprøyte.
- Snakk med legen dersom du har spørsmål.

Oppbevaring av Tyenne ferdigfylte sprøyter

- Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteresken, i kjøleskap ved 2 °C – 8 °C.
- Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteresken for å beskytte mot lys.
- Oppbevar den ferdigfylte sprøyten utilgjengelig for barn.

Tyenne **skal ikke** fryses.

Bruk **ikke** Tyenne ferdigfylt sprøyte som har vært frosset eller oppbevart i direkte sollys, da dette kan medføre skade.

Bruk av Tyenne ferdigfylt sprøyte

- Injiser alltid Tyenne ved å bruke teknikken som legen har vist deg.
- Tyenne ferdigfylt sprøyte gir kun én enkeltdose (engangsbruk).

Ikke la en annen person bruke din Tyenne ferdigfylte sprøyte. Du kan overføre en infeksjon til den andre personen, eller du kan få en infeksjon fra dem.

- Tyenne ferdigfylt sprøyte har en gjennomsiktig kanylebeskytter som dekker kanylen etter at injeksjonen er fullført.

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten dersom esken er åpnet eller skadet.

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis den har falt ned på en hard overflate.

Den ferdigfylte sprøyten kan være ødelagt selv om du ikke kan se skaden.

Ikke fjern kanyلهetten fra den ferdigfylte sprøyten før du er klar til å injisere.

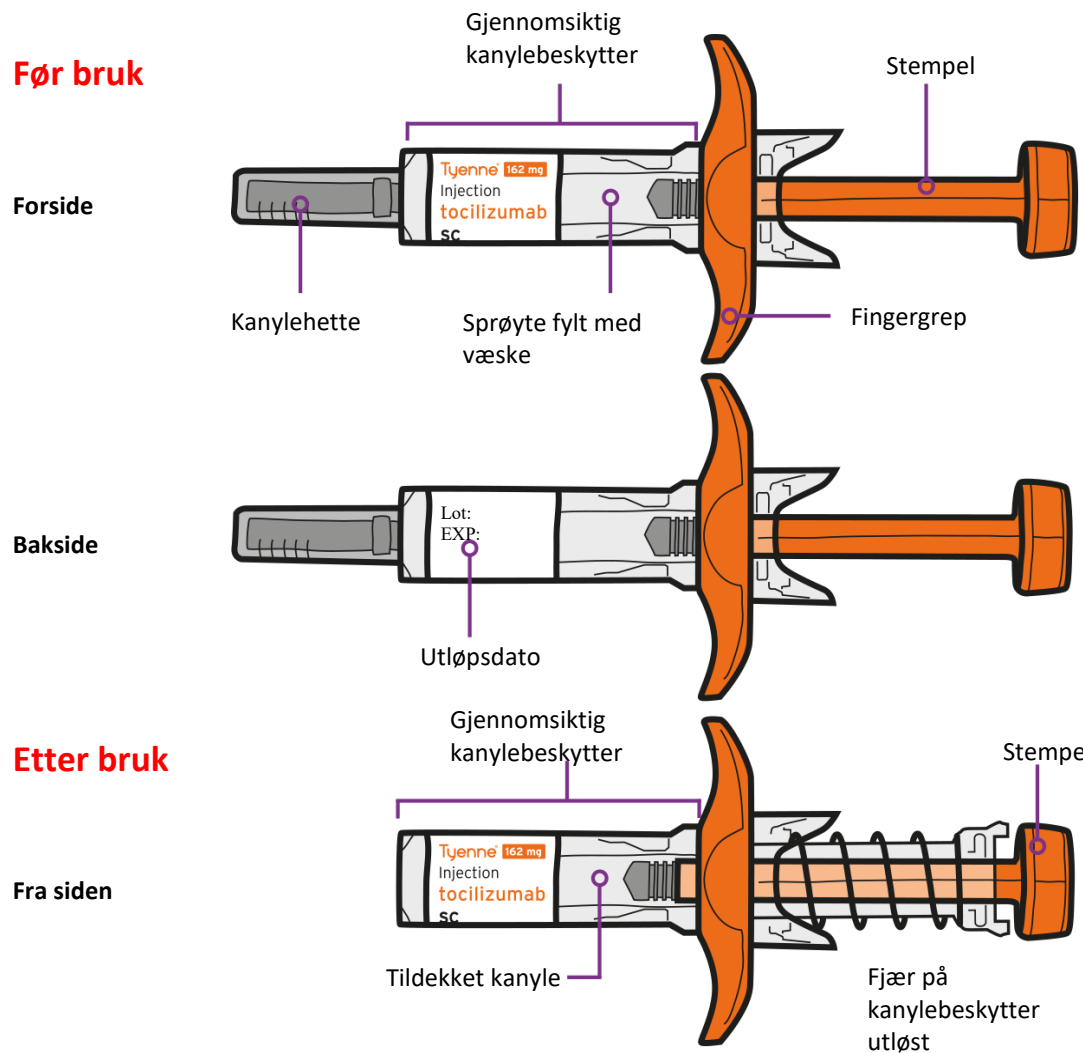
Ikke prøv å bruke den ferdigfylte sprøyten om igjen, da dette kan medføre en infeksjon.

Reise med Tyenne ferdigfylt sprøyte

- Ved behov, f.eks. på reise, kan Tyenne ferdigfylt sprøyte oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i en total tid på opptil 14 dager, men ikke utover den opprinnelige utløpsdatoen (EXP). Merk av relevant dato på esken.
- Kast Tyenne dersom den har vært oppbevart ved romtemperatur (opptil 30 °C) og ikke har blitt brukt innen 14 dager.
- Dersom du skal på flyreise, sjekk alltid med flyselskapet og med legen med hensyn til å ha med legemidler som skal injiseres. Ha alltid Tyenne i håndbagasjen, da bagasjerommet på flyet kan være svært kaldt og Tyenne kan bli oppbevart under frysepunktet.

Tyenne ferdigfylt sprøyte

Før bruk

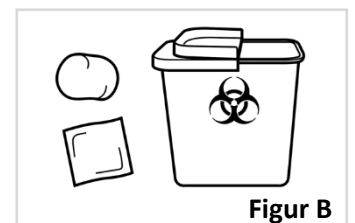


Figur A

Ikke prøv å aktivere den gjennomsiktige kanylebeskytteren før injisering.

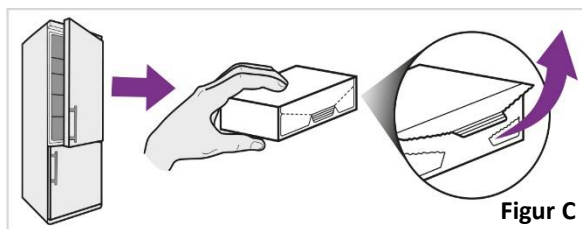
TRINN 1: Forbered injeksjonen

- 1.1 Gjør klar en ren, jevn overflate, slik som et bord eller benk, i et godt opplyst område.
- 1.2 Nødvendig utstyr (**Figur B**):
 - 1 spritserviett for å rengjøre det valgte området før injeksjonen
 - 1 steril bomullsdott eller gaskompress til bruk etter injeksjonen
 - 1 avfallsbeholder for skarpe gjenstander for sikker avfallshåndtering av kanyلهetten og den brukte sprøyten (se **Trinn 7 «Kast sprøyten»**).



Figur B

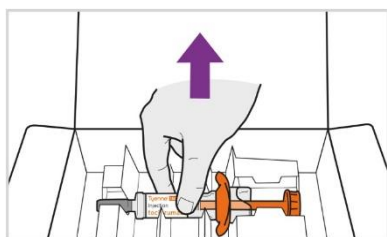
- 1.3 Ta esken med Tylene ut av kjøleskapet og åpne den (**Figur C**).



- 1.4 Ta ut én Tylene ferdigfylt engangssprøyte fra esken:

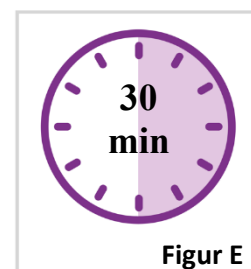
- Plasser to fingre på hver side av den gjennomsiktige kanylebeskytteren, midt på.
- Trekk den ferdigfylte sprøyten rett opp og ut av brettet (**figur D**).

Figur D



Ikke løft den ferdigfylte sprøyten i stampelet eller kanylehetten. Dette kan skade den ferdigfylte sprøyten eller aktivere den gjennomsiktige kanylebeskytteren.

- 1.5 Sett esken med eventuelle gjenværende ferdigfylte sprøyter tilbake i kjøleskapet.
- 1.6 La den ferdigfylte sprøyten ligge i romtemperatur i minst 30 minutter før bruk, for å la legemidlet oppnå romtemperatur (**Figur E**). Injisering av kaldt legemiddel kan gjøre injeksjonen ubehagelig og gjøre det vanskelig å trykke inn stampelet.



Ikke varm opp sprøyten på noen annen måte, slik som i mikrobølgeovn, eller ved å plassere sprøyten i varmt vann eller i direkte sollys.

Ikke fjern kanylehetten mens Tylene ferdigfylt sprøyte varmes opp til romtemperatur.

- 1.7 Forbered og kontroller oversikten din over tidligere injeksjonssteder. Dette vil hjelpe deg med å velge et passende injeksjonssted for denne injeksjonen (se **Trinn 8 «Registrer injeksjonen din»**).

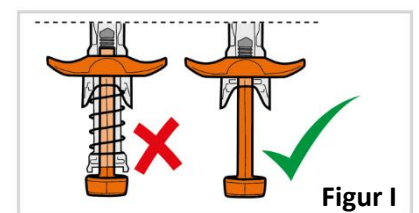
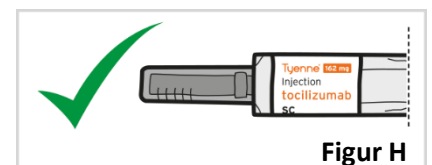
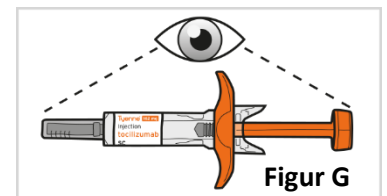
TRINN 2: Vask hendene dine



- 2.1 Vask hendene dine godt med såpe og vann, og tørk dem med et rent håndkle (**figur F**).

TRINN 3: Kontroller sprøyten

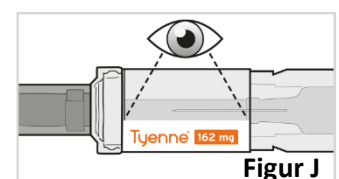
- 3.1 Kontroller den ferdigfylte sprøyten for å sikre at:
- Den ferdigfylte sprøyten, den gjennomsiktige kanylebeskytteren og kanylehetten ikke er sprukket eller ødelagt (**Figur G**).
 - Kanylehetten er godt festet (**Figur H**).
 - Fjæren på kanylebeskytteren ikke er utløst (**Figur I**).



Ikke bruk sprøyten dersom den har synlige tegn på skade. Dersom den er skadet, kontakt lege eller apotek umiddelbart og kast sprøyten i avfallsbeholderen for skarpe gjenstander (se **Trinn 7 «Kast sprøyten»**).

- 3.2 Kontroller væsken gjennom det gjennomsiktige vinduet på sprøyten for å sikre at:
- Væsken er klar og fargeløs til lysegul, og ikke inneholder partikler eller flak (**Figur J**).

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten dersom væsken er uklar, misfarget, inneholder partikler eller flak, eller har synlige tegn på skade. Dersom væsken er uklar, misfarget, inneholder partikler eller flak, kontakt lege eller apotek umiddelbart og kast sprøyten i avfallsbeholderen for skarpe gjenstander (se **Trinn 7 «Kast sprøyten»**).



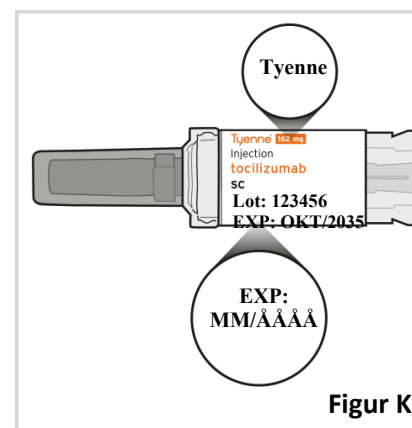
3.3 Kontroller etiketten på den ferdigfylte sprøyten for å sikre at:

- Navnet på den ferdigfylte sprøyten er Tyenne (**Figur K**).
- Utløpsdatoen (EXP:) på den ferdigfylte sprøyten ikke er passert (**Figur K**).

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten dersom:

- Navnet på den ferdigfylte sprøyten ikke er Tyenne.
- Utløpsdatoen på den ferdigfylte sprøyten er passert.

Dersom det ikke står Tyenne på etiketten eller utløpsdatoen er passert, kontakt lege eller apotek umiddelbart og kast sprøyten i avfallsbeholderen for skarpe gjenstander (se **Trinn 7 «Kast sprøyten»**).

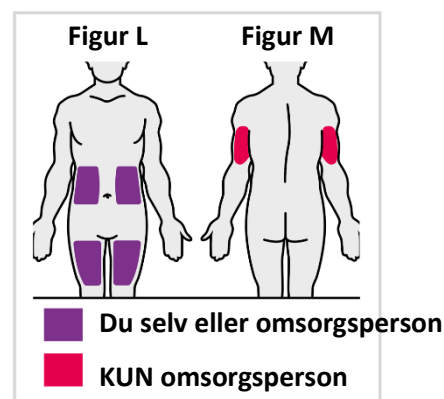


Figur K

TRINN 4: Velg injeksjonssted

4.1 Velg et injeksjonssted (**Figur L**):

- Foran på lårene, eller
- På magen (nedre del av abdomen), bortsett fra området 5 cm rundt navlen.
- Dersom du gir injeksjonen til en annen person, kan du benytte baksiden av armene (**Figur M**).



Ikke prøv å injisere i overarmen på deg selv. Injiser kun på stedene som er vist.

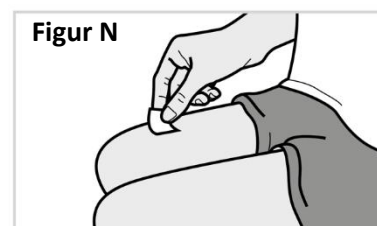
4.2 Velg et annet injeksjonssted (minst 3 cm fra det forrige området du injiserte i) for hver ny injeksjon for å redusere rødhet, irritasjon eller andre hudproblemer.

Ikke injiser i et område der huden er sår (øm), rød eller hard eller i områder med blåmerker, arr, strekkmerker, føflekker eller tatoveringer.

Hvis du har psoriasis, skal du **ikke** injisere i sår eller der huden er rød, tykk, hoven eller skaller av.

TRINN 5: Rengjør injeksjonsstedet

5.1 Tørk huden der injeksjonen skal settes med en spritserviett, med sirkulære bevegelser (**Figur N**). La huden tørke før injisering. Ikke blås på eller berør injeksjonsstedet etter rengjøring.

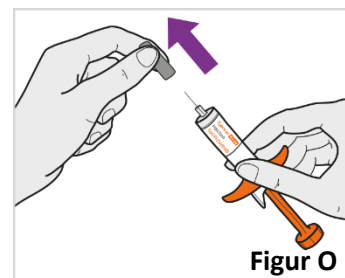


TRINN 6: Sett injeksjonen

6.1 Fjern kanylehetten

- Hold i den gjennomsiktige kanylebeskytteren på den ferdigfylte sprøyten med én hånd (**Figur O**).
- Bruk den andre hånden til å ta av kanylehetten ved å dra hetten rett ut (**Figur O**).

Ikke hold i stempelet mens du tar av kanylehetten.



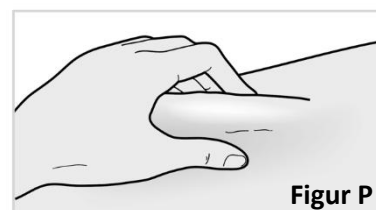
Dersom du ikke klarer å fjerne kanylehetten, skal du be en omsorgsperson om hjelp eller kontakte lege.

- Kast kanylehetten i beholderen for skarpe gjenstander.

Det kan hende du ser en væskedråpe på kanylespissen. Dette er normalt, og påvirker ikke dosen din.

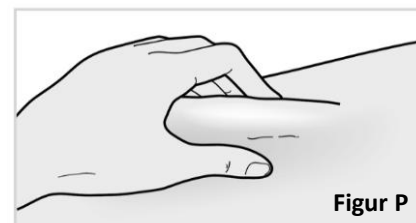
Ikke berør kanylen eller la den berøre noe etter at kanylehetten er fjernet, da dette kan medføre et utilsiktet kanylestikk.

Det kan forekomme en liten luftboble i den ferdigfylte Tyenne-sprøyten. Denne trenger ikke å fjernes.



6.2 Klem sammen huden

- Med den ledige hånden, klem forsiktig rundt området der du skal sette injeksjonen (uten å klemme på eller berøre området som er rengjort) og hold godt fast for å unngå å injisere inn i en muskel (**Figur P**). Injeksjon inn i en muskel kan gjøre injeksjonen ubehagelig.

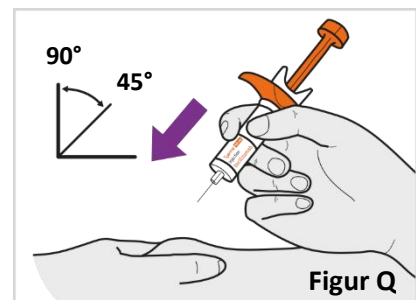


6.3 Sett inn kanylen

Hold den ferdigfylte sprøyten slik som du holder en blyant.

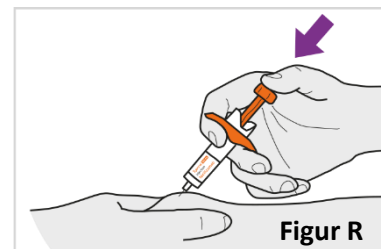
- Stikk kanylen helt inn i den sammenklemt huden med en rask og bestemt bevegelse, med en vinkel på mellom 45° og 90° (**Figur Q**). Sett injeksjonen med vinkelen som legen har vist deg.

Det er viktig å bruke riktig vinkel for å sikre at legemidlet blir levert under huden (inn i fettvev), ellers kan injeksjonen bli smertefull og legemidlet virker kanskje ikke.

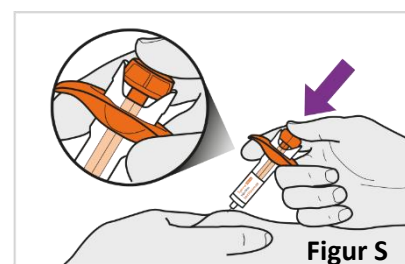


6.4 Injiser

- Bruk tommelen til trykke stempelet forsiktig helt inn (**Figur R**).



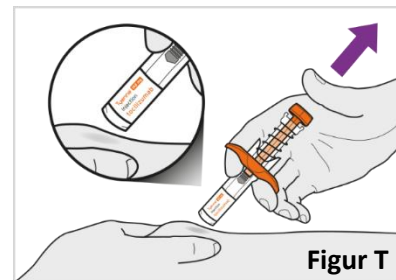
- Fortsett å trykke stempelet inn for å få gitt hele dosen, inntil det ikke kan trykkes lengre inn (**Figur S**).



Ikke trekk ut sprøyten fra huden mens stempelet er trykket helt inn.

6.5 Avslutt injeksjonen

- Hold sprøyten godt fast uten å bevege den, i samme vinkel som den ble ført inn.
- Løft tommelen sakte opp fra stampelet. Stempelet vil bevege seg utover. Sikkerhetsanordningen vil trekke kanylen ut fra huden og dekke kanylen (**Figur T**).
- Slipp den sammenklemte huden



Figur T

Viktig: Kontakt lege umiddelbart dersom:

- Den gjennomskjete kanylebeskytteren ikke dekker kanylen etter injisering.

Injisering av feil mengde legemiddel kan påvirke behandlingen din.

Ikke bruk en sprøyte om igjen, heller ikke dersom ikke alt legemidlet ble injisert.

Ikke prøv å sette kanylehetten på igjen, da dette kan føre til stikkskade.

6.6 Etter injeksjonen

Dersom det er blod eller væske på injeksjonsstedet kan du presse en bomullsdott eller gaskompress forsiktig mot huden (**Figur U**). Du kan bruke et plaster ved behov.

Ikke gni på injeksjonsstedet.



Figur U

TRINN 7: Kast den ferdigfylte sprøyten

7.1 Kast den brukte sprøyten i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk (**Figur V**).

Dersom du ikke har en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, kan du bruke en husholdningsbeholder som:

- Er laget av hard plast;
- Kan lukkes med et tett lokk som det ikke kan stikkes hull i, som vil forhindre at skarpe gjenstander stikker ut,
- Står opprett og stødig under bruk,
- Ikke lekker og
- Som er merket med farlig avfall.

Når avfallsbeholderen for skarpe gjenstander er nesten full, må du følge lokale retningslinjer for håndtering av beholderen. **Ikke** kast brukte sprøyter i husholdningsavfall.

Ikke kast brukte beholdere for skarpe gjenstander i husholdningsavfall, med mindre lokale retningslinjer tillater dette.



Figur V

Ikke bruk avfallsbeholdere for skarpe gjenstander om igjen.

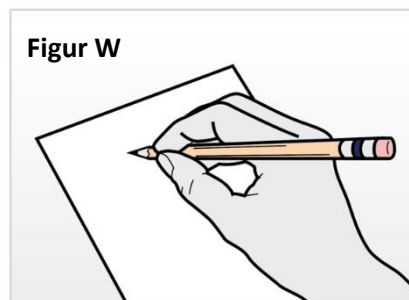
Oppbevar Tyenne ferdigfylte sprøyter og avfallsbeholdere utilgjengelig for barn.

TRINN 8: Register injeksjonen

8.1 For å hjelpe deg med å huske når og hvor den neste injeksjonen skal settes, skriv ned dato, tid og hvor på kroppen injeksjonen ble satt (**Figur W**).

Det kan også være nyttig å skrive ned spørsmål angående injeksjonen, slik at du kan spørre legen.

Kontakt legen din som håndterer Tyenne dersom du har spørsmål om Tyenne ferdigfylt sprøyte.



Figur W

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tyenne 162 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn tocilizumab

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du 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 Tyenne.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Tyenne er og hva det brukes mot

Tyenne inneholder virkestoffet tocilizumab, som er et protein laget i spesifikke immunceller (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. Tyenne 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 (RA)**, som ikke tidligere har vært behandlet med metotreksat.

Tyenne reduserer symptomer på RA som smerte og hevelser i leddene, og kan også forbedre din evne til å utføre daglige gjøremål. Det er blitt vist at Tyenne kan utsette ødeleggelsen av brusk og knokler i leddene forårsaket av sykdommen, og forbedre din evne til å utføre vanlige, daglige aktiviteter.

Tyenne gis vanligvis sammen med et annet legemiddel mot RA som heter metotreksat. Tyenne kan også gis alene hvis legen mener at metotreksat ikke er egnet.

- **voksne med en sykdom i pulsårene som kalles kjempecelleartritt (GCA)**, forårsaket av betennelse i kroppens største pulsårer, særlig de som forsyner blod til hodet og nakken. Symptomene inkluderer hodepine, utmattelse (fatigue) og smerter i kjeven. Det kan resultere i slag og blindhet.

Tyenne 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 Tyenne til behandlingen kan man bruke steroider i et kortere tidsrom, samtidig som sykdommen holdes under kontroll.

- **barn og ungdom, i alderen 12 år og oppover, med aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA)**, en inflammatorisk sykdom som fører til smerte og hevelse i ett eller flere ledd, samt feber og utslett.

Tyenne brukes for å bedre symptomene ved sJIA. Det kan gis sammen med metotreksat eller alene.

- **barn og ungdom, i alderen 12 år og oppover, med aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)**. Dette er en inflammatorisk sykdom som fører til smerte og hevelse i ett eller flere ledd.

Tyenne brukes til å bedre symptomene ved pJIA. Det kan gis sammen med metotreksat eller alene.

2. Hva du må vite før du bruker Tyenne

Bruk ikke Tyenne

- 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.

Snakk med lege hvis noe av dette gjelder for deg. Bruk ikke Tyenne.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tyenne.

- **Informér legen din umiddelbart** dersom du får en **allergisk reaksjon** som tett bryst, hvesende pust, alvorlig svimmelhet eller ørhet, opphovnede lepper, hevelse i tunge eller ansikt, hudkløe, elveblest eller utslett under eller etter injeksjonen.
- Ta ikke neste dose før du har informert legen din OG legen din har fortalt deg at du kan ta neste dose, dersom du har opplevd symptomer på allergisk reaksjon etter injisering av Tyenne.
- Dersom du har en **infeksjon**, kortvarig eller langvarig, eller dersom du ofte får infeksjoner. **Informér legen din umiddelbart** dersom du føler deg uvel. Tyenne kan redusere kroppens evne til å respondere på infeksjoner og kan forverre en eksisterende infeksjon eller øke risiko for å få nye infeksjoner.
- Informér legen din dersom du har hatt **tuberkulose**. Legen din vil undersøke deg for tegn og symptomer på tuberkulose før du starter behandlingen med Tyenne. Ved symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, slapphet, mild feber), eller annen infeksjon oppstår under eller etter behandlingen må du fortelle det til legen din umiddelbart.

- Informer legen din dersom du har hatt **magesår eller divertikulitt**. Symptomer kan være magesmerter og uforklarlige endringer i avføringsmønster med feber.
- Informer legen din dersom du har en **leversykdom**. Før du bruker Tyenne kan legen velge å ta en blodprøve for å måle leverfunksjonen din.
- Informer legen din **dersom du nylig har fått en vaksine** eller planlegger vaksinerings. Alle pasienter bør være a jour med all vaksinerings før oppstart av behandling med Tyenne. Noen typer vaksiner bør ikke gis ved behandling med Tyenne.
- Informer legen din hvis du har **kreft**. Legen vil avgjøre om du likevel kan få Tyenne.
- Informer legen din hvis du har **risikofaktorer for hjertesykdom**, slik som økt blodtrykk og økt kolesterol. Disse faktorene må overvåkes mens du får Tyenne.
- 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 Tyenne for å undersøke om du har lavt antall hvite blodceller, lavt blodplattetall eller høye verdier av leverenzymmer.

Barn og ungdom

Det er ikke anbefalt å bruke Tyenne ferdigfylt penn til barn under 12 år. Tyenne skal ikke gis til barn med sJIA (systemisk juvenil idiopatisk artritt) som veier under 10 kg.

Snakk med barnets lege dersom barnet tidligere har hatt **makrofagaktiveringsyndrom** (aktivering og ukontrollert deling av spesifikke blodceller). Legen vil avgjøre om barnet likevel kan gis Tyenne.

Andre legemidler og Tyenne

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Tyenne kan påvirke hvordan noen 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
- kalsiumkanalblokkere (slik som amlodipin), brukes ved behandling av høyt blodtrykk
- teofyllin, brukes ved behandling av astma
- warfarin eller fenpropakumon, brukes som blodfortynnende midler
- fenytoin, brukes ved behandling av krampeanfall
- ciklosporin, brukes for å undertrykke immunsystemet ved organtransplantasjoner
- benzodiazepiner (slik som temazepam), brukes for å lindre angst

For vaksinerings, se avsnittet med advarsler ovenfor.

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

Graviditet og amming

Tyenne 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.

Fruktbare kvinner (fertile kvinner) må bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandlingen.

Avbryt ammingen hvis du skal få Tyenne og snakk med lege. Før du starter å amme bør du ha fått siste dose av Tyenne for minst 3 måneder siden. Det er ukjent om Tyenne 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.

Tyenne inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,9 ml dose, det vil si så godt som "natriumfritt".

Tyenne inneholder polysorbat 80 (E 433)

Dette legemidlet inneholder 0,18 mg polysorbat 80 i hver 162 mg/0,9 ml ferdigfylt penn. Dette tilsvarer 0,2 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen hvis du eller barnet ditt har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Tyenne

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du er usikker.

Behandlingen blir forskrevet og startet opp av lege med erfaring i diagnostikk og behandling av RA, sJIA, pJIA eller GCA.

Voksne med RA eller GCA

Den anbefalte dosen ved RA (revmatoid artritt) eller GCA (kjempecelleartritt) hos voksne er 162 mg (innholdet i 1 ferdigfylt penn) gitt én gang i uken.

Ungdom med sJIA (i alderen 12 år og oppover)

Den vanlige dosen med Tyenne 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

Ungdom med pJIA (i alderen 12 år og oppover)

Den vanlige dosen med Tyenne 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 penne) én gang annenhver uke.

Tyenne blir gitt som en injeksjon under huden (*subkutan*). Ved oppstart kan lege eller sykepleier injisere Tyenne. Legen din kan imidlertid bestemme at du kan injisere Tyenne selv. I så fall vil du få opplæring i hvordan du injiserer Tyenne selv. Foreldre eller omsorgspersoner vil få opplæring i hvordan Tyenne injiseres hvis pasienten ikke kan sette injeksjoner selv.

Snakk med legen din dersom du har noen spørsmål om å sette injeksjoner på deg selv eller på en pasient (ungdom) som du har omsorg for. Du finner en detaljert «Bruksanvisning» for administrering på slutten av dette pakningsvedlegget.

Dersom du tar for mye av Tyenne

Siden Tyenne 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, går glipp av eller glemmer en dose

Det er veldig viktig å bruke Tyenne nøyaktig som forskrevet av legen din. Hold oversikt over din neste dose.

- Dersom en dose som tas ukentlig er uteblitt men det ikke er gått mer enn 7 dager, ta dosen på den neste planlagte datoen.
- Dersom en dose som tas annenhver uke er uteblitt men det ikke er gått mer enn 7 dager, injiser en dose så snart du husker det. Ta neste dose til vanlig planlagt tid.
- Snakk med lege eller apotek dersom en dose som tas ukentlig eller annenhver uke er uteblitt og det er gått mer enn 7 dager, eller du er usikker på når du skal injisere Tyenne.

Dersom en ungdom med pJIA går glipp av eller glemmer en dose

Det er veldig viktig å bruke Tyenne nøyaktig som forskrevet av legen. Hold oversikt over neste dose.

- Dersom en dose er utblitt men det ikke er gått mer enn 7 dager, injiser en dose så snart du husker det. Ta neste dose til vanlig planlagt tid.
- Snakk med lege eller apotek dersom en dose er uteblitt og det er gått mer enn 7 dager, eller du er usikker på når du skal injisere Tyenne.

Dersom du avbryter behandling med Tyenne

Du bør ikke avbryte behandling med Tyenne 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 Tyenne forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkninger kan oppstå 3 måneder eller mer etter siste dose av Tyenne.

Mulige alvorlige bivirkninger:

Snakk **umiddelbart** med lege dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

Disse er vanlige: De kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer

Allergiske reaksjoner under eller etter injeksjonen:

- vanskeligheter med å puste, tetthet i brystet eller ørhet.
- utslett, kløe, elveblest, hevelse på lepper, tunge eller i ansikt.

Tegn på alvorlige infeksjoner:

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

Tegn og symptomer på leverbivirkninger

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

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

Liste over andre mulige bivirkninger

Hvis du merker noen av disse, må du underrette legen din **snarest mulig**:

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

Mindre vanlige bivirkninger:

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

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

Sjeldne bivirkninger:

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer

- Stevens-Johnson syndrom (hudutslett som kan føre til alvorlige blemmedannelser og avskalling av huden)
- dødelige allergiske reaksjoner (anafylaksi)
- leverbetennelse (hepatitt), gulsott

Svært sjeldne bivirkninger:

Disse kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer

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

Ytterligere 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, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tyenne

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ferdigfylte pennens etikett og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

Oppbevar de ferdigfylte pennene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Ferdigfylte penner kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i én enkelt periode på opptil 14 dager. De ferdigfylte pennene må beskyttes mot lys, og kastes dersom de ikke brukes i løpet av denne 14-dagers perioden ved romtemperatur (opptil 30 °C) eller ved den opprinnelige utløpsdatoen, avhengig av hva som inntreffer først.

Ikke bruk legemidlet dersom det er uklart eller inneholder partikler, har en annen farge enn fargeløs til lysegul, eller noen av delene av den ferdigfylte pennen ser ut til å være skadet.

Den ferdigfylte pennen skal ikke ristes. Etter å ha tatt av hetten må injeksjonen startes umiddelbart, for å forhindre at legemidlet tørker ut og blokkerer kanylen. Dersom den ferdigfylte pennen ikke brukes umiddelbart etter at hetten er fjernet, må den kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, og en ny ferdigfylt penn skal brukes.

Hvis den oransje stempelstangen ikke rører seg etter trykking på aktiveringsknappen, skal pennen kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander. Det **skal ikke** gjøres et forsøk på å bruke den ferdigfylte pennen på nytt. Injeksjonen skal ikke gjentas med en annen ferdigfylt penn. Kontakt helsepersonell for assistanse.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tyenne

- Virkestoffet er tocilizumab.
Hver ferdigfylt penn inneholder 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.
- Andre innholdsstoffer er L-arginin, L-histidin, L-melkesyre, natriumklorid, polysorbat 80 (E 433), saltsyre (E 507) og/eller natriumhydroksid (E 524), vann til injeksjonsvæsker. For natrium og polysorbat 80, se avsnitt 2 «Tyenne inneholder natrium» og «Tyenne inneholder polysorbat 80 (E 433)» ovenfor.

Hvordan Tyenne ser ut og innholdet i pakningen

Tyenne er en injeksjonsvæske, oppløsning. Oppløsningen er klar og fargeløs til lysegul.

Tyenne leveres som en 0,9 ml ferdigfylt penn som inneholder 162 mg tocilizumab injeksjonsvæske, oppløsning.

Hver pakning inneholder 1, 4 eller 12 ferdigfylte penner. **Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.**

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Østerrike

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.

7. Bruksanvisning

Les denne bruksanvisningen nøye før du bruker Tyenne ferdigfylt penn.

Les og følg bruksanvisningen som følger med din Tyenne ferdigfylte penn før du begynner å bruke den og hver gang du henter ut en ny pakke på resept. Den kan inneholde ny informasjon. Denne informasjonen erstatter ikke å snakke med legen om din medisinske tilstand eller behandling. Kontakt lege dersom du har spørsmål om bruk av Tyenne ferdigfylte penn.

Viktig informasjon

- Les pakningsvedlegget som følger med din ferdigfylte penn, her finnes viktig informasjon du må kjenne til før du bruker den.
- Før du bruker Tyenne ferdigfylt penn første gang, må du sørge for at legen viser deg hvordan den brukes på riktig måte.
- Prøv **aldri** å demontere Tyenne ferdigfylt penn.
- Injiser alltid Tyenne slik legen har vist deg.

Bruk av Tyenne ferdigfylt penn

- Den ferdigfylte pennen er til å sette en injeksjon på seg selv, eller med hjelp fra en omsorgsperson.
- Den ferdigfylte pennen er til bruk hjemme.
- **Barn kan sette en injeksjon med Tyenne på seg selv dersom både lege og omsorgsperson finner dette hensiktsmessig.**
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen om igjen. Den ferdigfylte pennen gir kun én enkeltdose (engangsbruk).
- **Ikke** la en annen person bruke din ferdigfylte penn. Du kan overføre en infeksjon til den andre personen, eller du kan få en infeksjon fra dem.
- **Ikke** fjern den gjennomsiktige hetten fra den ferdigfylte pennen før du er klar til å injisere.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen dersom den er skadet eller har falt ned.

Oppbevaring av Tyenne ferdigfylte penner

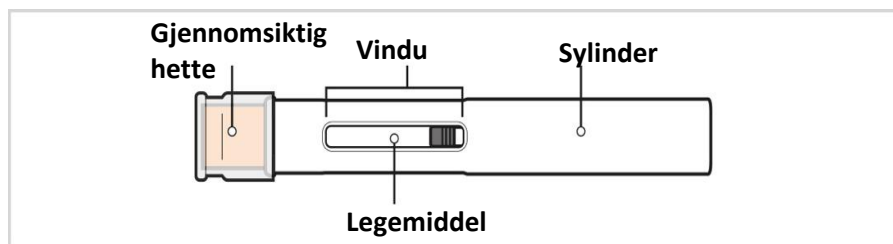
- Oppbevar Tyenne i kjøleskap ved 2 °C – 8 °C.
- Oppbevar ubrukte ferdigfylte penner i ytteresken for å beskytte mot lys.
- **Skal ikke** fryses. Dersom Tyenne har blitt oppbevart under frysepunktet, skal den kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander.
- Oppbevar Tyenne beskyttet mot varme eller direkte sollys.
- Oppbevar den ferdigfylte pennen utilgjengelig for barn.
- Tyenne kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i esken den leveres i, i totalt opptil 14 dager, men opprinnelig utløpsdato (EXP) skal ikke overskrides. Merk relevant dato på esken.
- Kast Tyenne i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander eller punkteringssikker beholder dersom den har vært oppbevart utenfor kjøleskap i mer enn 14 dager. Ikke legg den tilbake i kjøleskapet etter at den har vært oppbevart ved romtemperatur.

Reise med Tyenne ferdigfylt penn

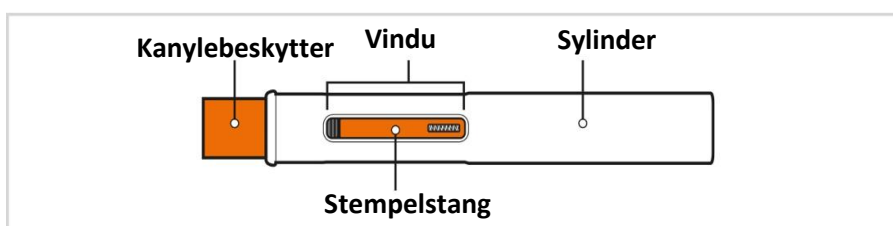
- Dersom du skal på flyreise, sjekk alltid med flyselskapet og med legen med hensyn til å ha med legemidler som skal injiseres. Ha alltid Tyenne i håndbagasjen, da bagasjerommet på flyet kan være svært kaldt og Tyenne kan bli oppbevart under frysepunktet.

Tyenne ferdigfylt penn

Før bruk

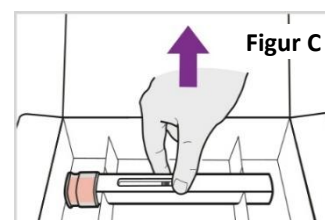
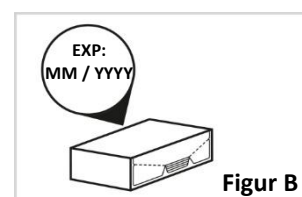
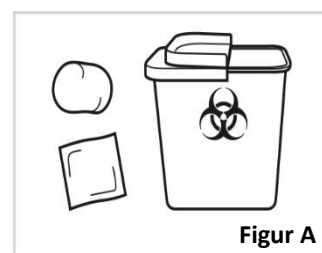


Etter bruk



TRINN 1: Forberede injeksjonen

- 1.1 Gjør klar en ren, jevn overflate, slik som et bord eller benk, i et godt opplyst område.
 - 1.2 Finn fram følgende utstyr (følger ikke med) (se **Figur A**):
 - En steril bomulldott eller gaskompress
 - En spritserviett
 - En avfallsbeholder for skarpe gjenstander (se **Trinn 8**, «Kast den ferdigfylte pennen»).
 - 1.3 Ta esken med den ferdigfylte pennen ut av kjøleskapet.
Ikke oppbevar den ferdigfylte pennen utenfor kjøleskapet i mer enn 14 dager uten at den brukes.
 - 1.4 Kontroller utløpsdatoen på esken for å forsikre deg om at datoen ikke er passert (se **Figur B**).
Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom utløpsdatoen er passert.
 - 1.5 Dersom du åpner esken for første gang, kontroller esken for tegn på skade.
- Ikke** bruk den ferdigfylte pennen dersom esken er **skadet** eller det ser ut som om det har vært **åpnet**.
- 1.6 Åpne esken og ta ut en ferdigfylt penn.
Ikke hold den ferdigfylte pennen i hetten (se **Figur C**).
 - 1.7 Sett gjenværende ferdigfylte pennene i esken tilbake i kjøleskapet.



1.8 La den ferdigfylte pennen ligge på den klargjorte overflaten i 45 minutter før bruk, for å la legemidlet i den ferdigfylte pennen oppnå romtemperatur (**Figur D**).

Merk: Dersom du ikke gjør dette, kan injeksjonen bli ubehagelig og den kan ta lengre tid.

Ikke varm opp pennen på noen annen måte, slik som i mikrobølgeovn, varmt vann eller direkte sollys.

Ikke ta av den gjennomsiktige hetten på den ferdigfylte pennen før du er klar til å injisere. Dette er for å unngå skade.

Oppbevar Tyenne utilgjengelig for barn.

TRINN 2: Kontroller den ferdigfylte pennen

2.1 Kontroller den ferdigfylte pennen for å forsikre deg om at den ikke er sprukket eller skadet (se **Figur E**).

Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom den har synlige tegn på skade, eller dersom den har falt ned.

2.2 Kontroller den ferdigfylte pennen for å forsikre deg om at:

- Navnet på den ferdigfylte pennen er **Tyenne**
- Utløpsdatoen (EXP) på den ferdigfylte pennen ikke er passert (se **Figur F**).

Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom navnet på den ferdigfylte pennen ikke er Tyenne eller utløpsdatoen på den ferdigfylte pennen er passert.

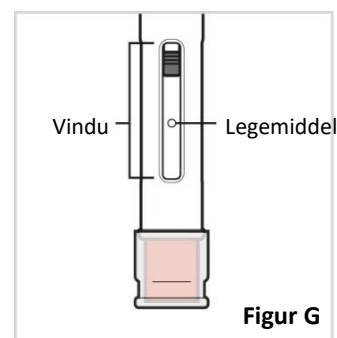
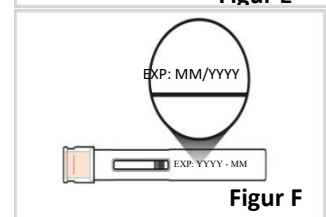
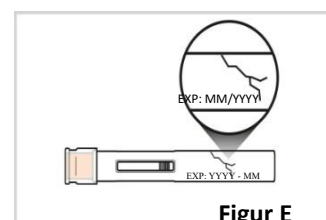
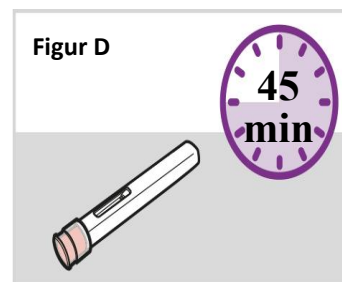
2.3 Se på legemidlet gjennom inspeksjonsvinduet. Forsikre deg om at væsken er **klar og fargeløs til lysegul** og ikke inneholder partikler eller flak (se **Figur G**).

Merk: Luftbobler i legemidlet er normalt.

Ikke injiser dersom væsken er uklar, misfarget, inneholder klumper eller partikler. Det kan hende det ikke er trygt å bruke den.

TRINN 3: Vask hendene dine

3.1 Vask hendene dine godt med såpe og vann, og tørk dem med et rent håndkle (se **Figur H**).



TRINN 4: Velg injeksjonssted

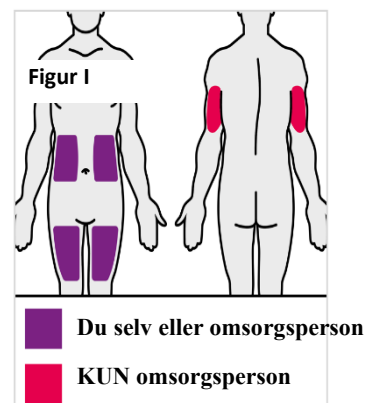
4.1 Hvis du setter injeksjonen på deg selv, kan du bruke:

- Forsiden av lårene
- Magen (abdomen), bortsett fra området 5 cm rundt navlen.
- Dersom en omsorgsperson gir deg injeksjonen, kan baksiden av overarmene benyttes (se **Figur I**).

Merk: Velg et nytt injeksjonssted for hver injeksjon for å redusere rødhet, irritasjon eller andre hudproblemer.

Ikke injiser i hud som er sår (øm), rød, hard eller skaller av, eller i områder med blåmerker, sår, føflekker, arr, strekkmerker eller tatoveringer.

Ikke bruk den ferdigfylte pennen gjennom klær.



TRINN 5: Rengjør injeksjonsstedet

5.1 Tørk huden der injeksjonen skal settes med en spritserviett for å rengjøre den (se **Figur J**). La huden tørke.

Ikke blås på eller berør injeksjonsstedet etter rengjøringen.



TRINN 6: Sett injeksjonen

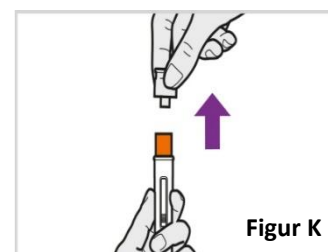
6.1 Når du er klar til å injisere, hold den ferdigfylte pennen i den ene hånden med den gjennomsiktige hetten pekende oppover.

Bruk den andre hånden til å trekke den gjennomsiktige hetten rett av uten å vri (se **Figur K**).

Merk: Bruk den ferdigfylte pennen **umiddelbart** etter at hetten er fjernet, for å hindre kontaminering.

Ikke prøv å sette hetten på kanylen igjen, heller ikke etter at injeksjonen er avsluttet.

Ikke berør kanylebeskytteren (den oransje delen på tuppen av den ferdigfylte pennen) da dette kan medføre et utilsiktet kanylestikk.



6.2 Kast den gjennomsiktige hetten.

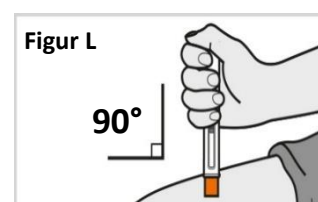
6.3 Snu pennen slik at den oransje kanylebeskytteren peker nedover.

6.4 Plasser hånden din på den ferdigfylte pennen slik at du kan se vinduet.

6.5 Plasser den ferdigfylte pennen mot huden i en 90 graders (rett) vinkel (se **Figur L**).

Merk: For å sikre at du injiserer under huden (inn i fettvev), skal du **ikke** holde den ferdigfylte pennen i en annen vinkel enn beskrevet.

Merk: Du trenger **ikke** klemme sammen huden.



For å sikre at du injiserer hele dosen, skal du lese alle trinnene fra 6.6 til 6.9 før du starter:

6.6 Trykk den ferdigfylte pennen bestemt mot huden i én enkelt bevegelse til du hører et **første klikk**. Den oransje stempelstangen vil bevege seg forbi vinduet i løpet av injeksjonen (dette betyr at injeksjonen har startet) (se **Figur M**).



6.7 VENT og hold den ferdigfylte pennen i ro til du hører et **andre klikk**. Dette kan ta opptil 10 sekunder. Fortsett å HOLDE (se **Figur N**).



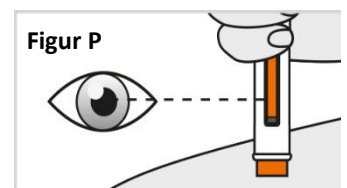
6.8 Vent og tell sakte til 5 etter at du hørte det andre klikket. Fortsett å HOLDE den ferdigfylte pennen i ro for å sikre at du injiserer hele dosen (se **Figur O**).

Ikke løft den ferdigfylte pennen før du er sikker på at det har gått 5 sekunder, og injeksjonen er fullført.

6.9 Mens du holder den ferdigfylte pennen i ro, kontroller vinduet for å forsikre deg om at hele den oransje stempelstangen er synlig i inspeksjonsvinduet, og ikke lenger beveger seg (se **Figur P**).



Merk: Dersom den oransje stempelstangen ikke har beveget seg helt ned eller du tror at du ikke har fått hele dosen, skal du kontakte legen. **Ikke** prøv å gjenta injeksjonen med en ny ferdigfylt penn.

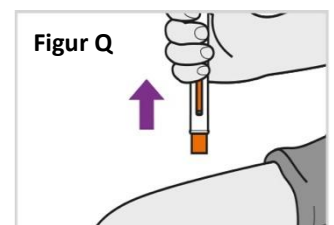


TRINN 7: Trekk ut og kontroller den ferdigfylte pennen

7.1 Når injeksjonen er fullført, skal du trekke den ferdigfylte pennen rett ut fra huden (se **Figur Q**).

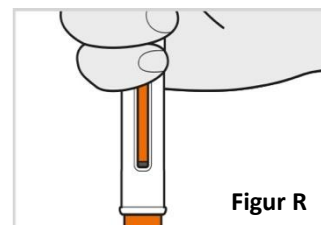
Merk: Kanylebeskytteren vil skli ned og dekke kanylen.

Ikke sett hetten tilbake på den ferdigfylte pennen.



7.2 Kontroller vinduet for å forsikre deg om at den oransje stempelstangen beveget seg helt ned (se **Figur R**).

Merk: Dersom den oransje stempelstangen ikke beveget seg helt ned og du tror at du ikke fikk hele dosen, skal du kontakte legen. Ikke prøv å gjenta injeksjonen med en ny ferdigfylt penn.



7.3 Dersom du ser blod på injeksjonsstedet skal du presse en bomullsdott eller gaskompress mot huden til blødningen stopper (se **Figur S**).

Ikke gni på injeksjonsstedet.



TRINN 8: Kast den ferdigfylte pennen

8.1 Kast den brukte ferdigfylte pennen i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk (se **Figur T**).

Ikke sett den gjennomsiktige hetten tilbake på den ferdigfylte pennen.

Ikke kast den ferdigfylte pennen i husholdningsavfall.

Ikke bruk den ferdigfylte pennen om igjen.

Dersom du **ikke** har en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, kan du bruke en husholdningsbeholder som:

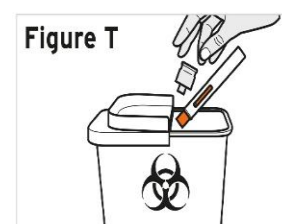
- er laget av hard plast,
- kan lukkes med et tett lokk som det ikke kan stikkes hull i, som vil forhindre at skarpe gjenstander stikker ut,
- står opprett og stødig under bruk,
- ikke lekker, og
- er merket med farlig avfall.

Når avfallsbeholderen for skarpe gjenstander er nesten full, må du følge lokale retningslinjer for håndtering av beholderen.

Ikke kast brukte beholdere for skarpe gjenstander i husholdningsavfall, med mindre lokale retningslinjer tillater dette.

Ikke bruk avfallsbeholdere for skarpe gjenstander om igjen.

Oppbevar avfallsbeholderen for skarpe gjenstander utilgjengelig for barn.



TRINN 9: Registrer injeksjonen

9.1 Registrer dato og injeksjonssted (se **Figur U**).

Merk: Dette er for å hjelpe deg med å huske når og hvor den neste injeksjonen skal settes.

