BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tofidence 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat innehåller 20 mg tocilizumab*.

Varje injektionsflaska innehåller 80 mg tocilizumab* per 4 ml (20 mg/ml).
Varje injektionsflaska innehåller 200 mg tocilizumab* per 10 ml (20 mg/ml).
Varje injektionsflaska innehåller 400 mg tocilizumab* per 20 ml (20 mg/ml).

*humaniserad IgG1 monoklonal antikropp mot den humana interleukin-6-(IL-6)-receptorn producerad i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-celler) genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till opalskimrande, färglös till svagt gul lösning med ett pH på 5,9–6,5 och en osmolaritet på 140–200 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tofidence, i kombination med metotrexat (MTX), är indicerat för:

- behandling av svår, aktiv och progressiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna som inte har behandlats med metotrexat tidigare.
- behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna patienter som antingen inte har haft tillräcklig effekt av eller som inte tolererat tidigare behandling med en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) eller tumörnekrosfaktor-(TNF)-hämmare.

Hos dessa patienter kan Tofidence ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Tofidence har visats reducera progressionshastigheten av ledskadan mätt med röntgen och förbättra den fysiska funktionen, när det används i kombination med metotrexat.

Tofidence är indicerat för behandling av coronavirussjukdom 2019 (covid-19) hos vuxna som får systemiska kortikosteroider och som kräver kompletterande syrgastillförsel eller mekanisk ventilation.

Tofidence är indicerat för behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter som är 2 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med NSAID och

systemiska kortikosteroider. Tofidence kan ges som monoterapi (vid intolerans mot metotrexat eller när behandling med metotrexat är olämplig) eller i kombination med metotrexat.
Tofidence, i kombination med metotrexat, är indicerat för behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA; reumatoidfaktorpositiv eller -negativ samt utvidgad oligoartrit) hos patienter som är 2 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med metotrexat. Tofidence kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska initieras av sjukvårdspersonal med erfarenhet av diagnos och behandling av RA, covid-19, sJIA eller pJIA.

Alla patienter som behandlas med tocilizumab ska få ett särskilt patientkort.

Dosering

Patienter med RA

Den rekommenderade doseringen är 8 mg/kg kroppsvikt, givet en gång var fjärde vecka.

För patienter med kroppsvikt över 100 kg rekommenderas ej doser över 800 mg per infusion (se avsnitt 5.2).

Doser över 1,2 g har inte utvärderats i kliniska studier (se avsnitt 5.1).

Dosjusteringar på grund av onormala laboratorievärden (se avsnitt 4.4).

- Onormala leverenzymvärden

Laboratorievärde	Åtgärd
> 1 till 3 x ULN (övre gräns för normalvärde)	Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt. Vid ihållande ökningar i detta intervall, minska dosen av tocilizumab till 4 mg/kg eller avbryt tocilizumabdoseringen tills alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) har normaliserats. Återuppta behandling med 4 mg/kg eller 8 mg/kg efter klinisk bedömning.
> 3 till 5 x ULN (bekräftat med upprepad provtagning, se avsnitt 4.4).	Avbryt tocilizumabdoseringen tills värdet är < 3 x ULN och följ rekommendationerna ovan för > 1 till 3 x ULN. Vid ihållande ökningar > 3 x ULN, avbryt tocilizumabdoseringen.
> 5 x ULN	Avsluta tocilizumabbehandlingen.

- Lågt absolut antal neutrofiler (ANC)

Hos patienter som inte tidigare behandlats med tocilizumab rekommenderas inte initiering hos patienter med ett absolut antal neutrofiler (ANC) under 2 x 10^9/l.

Laboratorievärde (celler x 10^9/l)	Åtgärd
ANC > 1	Fortsätt dosering.
ANC 0,5 till 1	Avbryt tocilizumabdoseringen. När ANC ökar > 1 x 10^9/l, återuppta tocilizumabdoseringen med 4 mg/kg och öka till 8 mg/kg efter klinisk bedömning.
ANC < 0,5	Avsluta tocilizumabbehandlingen.

- Lågt antal trombocyter

Laboratorievärde (celler x 10^3/µl)	Åtgärd
50 till 100	Avbryt tocilizumabdoseringen. När antalet trombocyter > 100 x 10^3/µl, återuppta tocilizumabdoseringen med 4 mg/kg och öka till 8 mg/kg efter klinisk bedömning.
< 50	Avsluta tocilizumabbehandlingen.

Covid-19-patienter

Den rekommenderade doseringen för behandling av covid-19 är en 60-minuters intravenös engångsinfusion på 8 mg/kg hos patienter som får systemiska kortikosteroider och som kräver understödjande syrgastillförsel eller mekanisk ventilation, se avsnitt 5.1. Om kliniska tecken och symtom försämras eller inte förbättras efter den första dosen kan en ytterligare infusion av tocilizumab 8 mg/kg administreras. Intervallet mellan de två infusionerna ska vara minst 8 timmar.

För individer som väger mer än 100 kg rekommenderas inte högre dos än 800 mg per infusion (se avsnitt 5.2).

Administrering av tocilizumab rekommenderas inte till patienter med covid-19 som har något av följande avvikande laboratorievärden:

Laboratorietesttyp	Laboratorievärde	Åtgärd
Leverenzymer	≥ 10 x ULN	Administrering av tocilizumab rekommenderas inte
Absolut neutrofilantal	< 1 x 10^9/l	
Trombocytantal	< 50 x 10^3/µl	

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Patienter med sJIA

Den rekommenderade doseringen hos patienter äldre än 2 år är 8 mg/kg givet varannan vecka hos patienter som väger 30 kg eller mer och 12 mg/kg givet varannan vecka hos patienter som väger mindre än 30 kg. Dosen ska beräknas utifrån patientens vikt vid varje administrering. En ändring av dosen bör endast baseras på en bestående ändring i patientens vikt.

Säkerhet och effekt av intravenöst tocilizumab hos barn under 2 års ålder har inte fastställts.

Avbrytande av dosering av tocilizumab på grund av onormala laboratorievärden rekommenderas för patienter med sJIA i enlighet med tabeller nedan. Om behövligt ska dosen av samtidigt administrerat metotrexat och/eller andra läkemedel justeras eller avbrytas och tocilizumabdoseringen avbrytas tills den kliniska situationen utvärderats. Eftersom det kan finnas många komorbida tillstånd som kan

påverka laboratorievärden vid sJIA, ska beslut om att avsluta tocilizumabbehandling på grund av onormala laboratorievärden baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

- Avvikande leverenzymvärden

Laboratorievärde	Åtgärd
> 1 till 3 x ULN	Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt. Vid ihållande ökningar i detta intervall, avbryt tocilizumabdoseringen tills ALAT/ASAT har normaliserats.
> 3 x ULN till 5 x ULN	Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt. Avbryt tocilizumabdoseringen tills värdet är < 3 x ULN och följ rekommendationerna ovan för > 1 till 3 x ULN.
> 5 x ULN	Avsluta tocilizumab. Beslut om att avsluta tocilizumabbehandling hos patienter med sJIA på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

- Lågt absolut antal neutrofiler (ANC)

Laboratorievärde (celler x 10^9/l)	Åtgärd
ANC > 1	Fortsätt dosering.
ANC 0,5 till 1	Avbryt tocilizumabdoseringen. När ANC ökar > 1 x 10^9/l, återuppta tocilizumabdoseringen.
ANC < 0,5	Avsluta tocilizumabbehandlingen. Beslut om att avsluta tocilizumabbehandling hos patienter med sJIA på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

- Lågt antal trombocyter

Laboratorievärde (celler x 10^3/µl)	Åtgärd
50 till 100	Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt. Avbryt tocilizumabdoseringen. När antalet trombocyter > 100 x 10^3/µl, återuppta tocilizumabdoseringen.
< 50	Avsluta tocilizumabbehandlingen. Beslut om att avsluta tocilizumabbehandling hos patienter med sJIA på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

Det finns otillräckliga kliniska data för att bedöma effekterna av en dosreduktion av tocilizumab hos sJIA-patienter som har uppvisat onormala laboratorievärden.

Tillgängliga data tyder på att klinisk förbättring observeras inom 6 veckor efter initiering av behandling med tocilizumab. Fortsatt behandling ska noggrant övervägas hos patienter som inte uppvisar någon förbättring inom denna tidsperiod.

Patienter med pJIA

Den rekommenderade doseringen hos patienter äldre än 2 år är 8 mg/kg en gång var fjärde vecka till patienter som väger 30 kg eller mer och 10 mg/kg en gång var fjärde vecka hos patienter som väger mindre än 30 kg. Dosen ska beräknas utifrån patientens vikt vid varje administrering. En ändring av dosen bör endast baseras på en bestående ändring i patientens vikt.

Säkerhet och effekt av intravenöst tocilizumab hos barn under 2 års ålder har inte fastställts.

Avbrytande av dosering av tocilizumab på grund av onormala laboratorievärden rekommenderas för patienter med pJIA i enlighet med tabeller nedan. Om behövligt ska dosen av samtidigt administrerat metotrexat och/eller andra läkemedel justeras eller avbrytas och tocilizumabdoseringen avbrytas tills den kliniska situationen utvärderats. Eftersom det kan finnas många komorbida tillstånd som kan påverka laboratorievärden vid pJIA, ska beslut om att avsluta tocilizumabbehandling på grund av onormala laboratorievärden baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

- Avvikande leverenzymvärden

Laboratorievärde	Åtgärd
> 1 till 3 x ULN	Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt. Vid ihållande ökningar i detta intervall, avbryt tocilizumabdoseringen tills ALAT/ASAT har normaliserats.
> 3 x ULN till 5 x ULN	Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt. Avbryt tocilizumabdoseringen tills värdet är < 3 x ULN och följ rekommendationerna ovan för > 1 till 3 x ULN.
> 5 x ULN	Avsluta tocilizumabbehandlingen. Beslut om att avsluta tocilizumabbehandling hos patienter med pJIA på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

- Lågt absolut antal neutrofiler (ANC)

Laboratorievärde (celler x 10^9/l)	Åtgärd
ANC > 1	Fortsätt dosering.
ANC 0,5 till 1	Avbryt tocilizumabdoseringen. När ANC ökar > 1 x 10^9/l, återuppta tocilizumabdoseringen.
ANC < 0,5	Avsluta tocilizumabbehandlingen. Beslut om att avsluta tocilizumabbehandling hos patienter med pJIA på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

- Lågt antal trombocyter

Laboratorievärde (celler x 10^3/µl)	Åtgärd
50 till 100	Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt. Avbryt tocilizumabdoseringen. När antalet trombocyter är > 100 x 10^3/µl, återuppta tocilizumabdoseringen.
< 50	Avsluta tocilizumabbehandlingen. Beslut om att avsluta tocilizumabbehandling hos patienter med pJIA på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

Minskning av tocilizumabdos på grund av onormala laboratorievärden har inte studerats hos patienter med pJIA.

Tillgängliga data tyder på att klinisk förbättring observeras inom 12 veckor efter initiering av behandling med tocilizumab. Fortsatt behandling ska noggrant omprövas hos patienter som inte uppvisar någon förbättring inom denna tidsperiod.

Äldre
Ingen dosjustering krävs hos äldre patienter som är > 65 år.

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Tocilizumab har inte studerats hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Njurfunktionen bör följas noggrant hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion
Tocilizumab har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Därför kan inga dosrekommendationer göras.

Administreringssätt

Efter spädning ska tocilizumab administreras till patienter med RA, sJIA, pJIA eller covid-19 som en intravenös infusion under 1 timme.

Patienter med RA, sJIA, pJIA eller covid-19 som väger ≥ 30 kg

Tocilizumab ska spädas med steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion till en slutvolym på 100 ml genom att använda aseptisk teknik.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Patienter med sJIA och pJIA som väger < 30 kg

Tocilizumab ska spädas med steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion till en slutvolym på 50 ml genom att använda aseptisk teknik.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Om tecken och symtom på en infusionsrelaterad reaktion uppstår, sänk infusionshastigheten eller stoppa infusionen och ge omedelbart lämpligt läkemedel/understödjande vård se avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiva, svåra infektioner med undantag för covid-19 (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

RA-, pJIA- eller sJIA-patienter

Infektioner
Allvarliga och ibland dödliga infektioner har rapporterats hos patienter som fått immunsuppressiva medel inklusive tocilizumab (se avsnitt 4.8 Biverkningar). Behandling med tocilizumab får inte initieras hos patienter med aktiva infektioner (se avsnitt 4.3). Om patienten utvecklar en allvarlig infektion ska administreringen av tocilizumab avbrytas fram tills infektionen är under kontroll (se avsnitt 4.8). Sjukvårdspersonal bör iaktta försiktighet vid övervägande av behandling med tocilizumab hos patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner eller underliggande tillstånd (t.ex. divertikulit, diabetes och interstitiell lungsjukdom) som kan göra patienten mottaglig för infektioner. För patienter som får biologisk behandling för måttlig till svår RA, sJIA eller pJIA rekommenderas regelbunden övervakning för att tidigt upptäcka allvarliga infektioner eftersom tecken och symtom på akut inflammation kan försvagas, associerat med en minskad akutfas-reaktion. Effekterna av tocilizumab på C-reaktivt protein (CRP), neutrofiler samt tecken och symtom på infektion ska tas i beaktande när en patient utreds för möjlig infektion. Patienter (inkluderande yngre barn med sJIA eller pJIA som kan ha svårare att kommunicera sina symtom) och föräldrar/vårdnadshavare till patienter med sJIA eller pJIA, ska instrueras att omedelbart kontakta sjukvårdspersonal om några symtom som tyder på infektion uppstår för att säkerställa snabb utredning och lämplig behandling.

Tuberkulos
I likhet med det som rekommenderas för andra biologiska behandlingar, ska patienter med RA, sJIA och pJIA undersökas för latent tuberkulosinfektion innan behandling med tocilizumab påbörjas. Patienter med latent tuberkulos ska behandlas med antimykobakteriell standardterapi innan behandling med tocilizumab inleds. Förskrivare påminns om risken för falskt negativa testresultat för tuberkulin på huden och interferon-gamma TB i blod, speciellt hos patienter som är allvarligt sjuka eller immunsupprimerade.

Patienterna bör instrueras att söka medicinsk rådgivning om tecken eller symtom (t.ex. ihållande hosta, avmagring/viktminskning, subfebrilitet) på en tuberkulosinfektion inträffar under eller efter behandling med tocilizumab.

Viral reaktivering
Viral reaktivering (t.ex. hepatit B-virus) har rapporterats vid biologisk behandling av RA. I tocilizumabstudier exkluderades patienter som screenats positiva mot hepatit.

Komplikationer av divertikulit
Händelser av tarmperforationer som komplikationer av divertikulit har rapporterats som mindre vanligt förekommande med tocilizumab hos RA-patienter (se avsnitt 4.8). Tocilizumab bör användas med försiktighet hos patienter med tidigare sjukdomshistoria av sår i tarm eller divertikulit. Patienter som uppvisar symtom som kan tyda på komplicerad divertikulit, såsom buksmärta, blödning och/eller oförklarlig ändring i tarmtömningsvanor tillsammans med feber bör utredas omedelbart för tidig identifiering av divertikulit som kan förknippas med gastrointestinal perforation.

Överkänslighetsreaktioner
Allvarliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats i samband med infusion av tocilizumab (se avsnitt 4.8). Sådana reaktioner kan vara allvarligare och potentiellt dödliga hos patienter som har uppvisat överkänslighetsreaktioner under tidigare infusioner även om de har premedicinerats med steroider och antihistaminer. Lämplig behandling ska finnas tillgänglig för omedelbar användning i händelse av en anafylaktisk reaktion vid behandling med tocilizumab. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig överkänslighetsreaktion/allvarlig infusionsrelaterad reaktion uppstår ska administreringen av tocilizumab omedelbart avbrytas och behandlingen med tocilizumab ska permanent avslutas.

Aktiv leversjukdom och nedsatt leverfunktion
Behandling med tocilizumab, särskilt vid samtidig administrering av metotrexat, kan vara kopplat till ökade nivåer av levertransaminaser och därför bör försiktighet iakttas vid övervägande av behandling av patienter med aktiv leversjukdom eller nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hepatotoxicitet
Vid behandling med tocilizumab har övergående eller återkommande lätta till måttliga förhöjningar av levertransaminaser rapporterats som vanligt förekommande (se avsnitt 4.8). En ökad frekvens av dessa förhöjningar observerades när potentiella levertoxiska läkemedel (t.ex. metotrexat) användes i kombination med tocilizumab. När det är kliniskt indicerat, bör andra leverfunktionstester inklusive mätning av bilirubin övervägas.

Allvarliga fall av läkemedelsinducerade leverskador, inklusive akut leversvikt, hepatit och ikterus har observerats vid användning av tocilizumab (se avsnitt 4.8). Allvarlig leverskada inträffade inom tidsintervallet 2 veckor till mer än 5 år efter att behandling med tocilizumab inletts. Fall av leversvikt som krävt levertransplantation har rapporterats. Uppmana patienter att omedelbart söka medicinsk vård om de upplever tecken eller symtom på leverskada.

Försiktighet bör iakttas vid övervägande att inleda behandling med tocilizumab hos patienter med förhöjning av ALAT eller ASAT > 1,5 x ULN. Hos RA-, pJIA- eller sJIA-patienter med ALAT eller ASAT > 5 x ULN innan behandlingen inleds, rekommenderas inte att inleda behandling.

Hos patienter med RA, pJIA eller sJIA bör ALAT/ASAT monitoreras var 4:e till 8:e vecka under behandlingens första 6 månader och därefter var 12:e vecka. För rekommenderade dosjusteringar, inklusive utsättning av tocilizumab, på grund av transaminasnivåer, se avsnitt 4.2. För ALAT- eller ASAT-förhöjningar > 3–5 x ULN, bekräftade med upprepad provtagning, bör behandlingen med tocilizumab avbrytas.

Hematologiska avvikelser
Minskning i antal neutrofiler och trombocyter har förekommit efter behandling med 8 mg/kg tocilizumab i kombination med metotrexat (se avsnitt 4.8). Det kan finnas en ökad risk för neutropeni hos patienter som tidigare behandlats med en TNF-hämmare.
Hos patienter som inte tidigare behandlats med tocilizumab rekommenderas inte initiering hos patienter med ett absolut antal neutrofiler (ANC) under 2 x 10^9/l. Försiktighet ska iakttas vid övervägande att inleda behandling med tocilizumab hos patienter med lågt antal trombocyter (dvs. trombocytantal under 100 x 10^3/µl). Hos patienter med RA, sJIA eller pJIA som får ett ANC < 0,5 x 10^9/l eller ett trombocytantal < 50 x 10^3/µl rekommenderas inte fortsatt behandling.

Allvarlig neutropeni kan vara associerad med en ökad risk för allvarliga infektioner, dock har det hittills inte funnits något klart samband mellan minskning i neutrofiler och förekomst av allvarliga infektioner i kliniska studier med tocilizumab.

Hos patienter med RA bör antalet neutrofiler och trombocyter monitoreras 4 till 8 veckor efter behandlingens början och därefter enligt gällande klinisk praxis. För rekommenderade dosjusteringar på grund av ANC och antal trombocyter, se avsnitt 4.2.

Hos patienter med sJIA eller pJIA bör antalet neutrofiler och trombocyter monitoreras vid tidpunkten för andra infusionen och därefter enligt klinisk praxis, se avsnitt 4.2.

Lipidparametrar
Förhöjningar av lipidparametrar inkluderande totalkolesterol, LDL, HDL och triglycerider observerades hos patienter som behandlats med tocilizumab (se avsnitt 4.8). Hos majoriteten av patienterna sågs ingen ökning i aterogent index och förhöjningar i totalt kolesterol svarade på behandling med lipidsänkande medel.

Hos patienter med RA, sJIA eller pJIA bör bedömning av lipidparametrar utföras 4 till 8 veckor efter att behandling med tocilizumab påbörjats. Patienter bör omhändertas enligt lokala kliniska riktlinjer för behandling av hyperlipidemi.

Neurologiska rubbningar
Läkare bör vara uppmärksamma på symtom som kan tyda på nydebuterade centrala demyeliniseringsrubbningar. Risken för central demyelinisering vid behandling med tocilizumab är för närvarande okänd.

Malignitet
Risken för malignitet är förhöjd hos patienter med RA. Immunomodulerande läkemedel kan öka risken för malignitet.

Vaccinationer
Levande och försvagat levande vaccin ska inte ges samtidigt med tocilizumab eftersom klinisk säkerhet inte har fastställts. I en randomiserad öppen studie kunde vuxna RA-patienter som behandlats med tocilizumab och metotrexat uppnå ett effektivt svar på både 23-valent pneumokockpolysackarid-vaccin och tetanustoxoidvaccin, som var jämförbart med det svar som sågs hos patienter som enbart behandlas med metotrexat. Det rekommenderas att alla patienter, särskilt de med sJIA eller pJIA, immuniseras enligt gällande vaccinationsriktlinjer innan tocilizumabbehandling initieras. Intervallet mellan vaccinering med levande vaccin och initiering med tocilizumabbehandling ska vara i enlighet med gällande vaccinationsriktlinjer för immunsuppressiva medel.

Kardiovaskulär risk
Patienter med RA har ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar. Riskfaktorer (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi) bör hanteras enligt gällande riktlinjer.

Kombination med TNF-hämmare
Det finns ingen erfarenhet av användning av tocilizumab tillsammans med TNF-hämmare eller andra biologiska behandlingar hos patienter med RA, sJIA eller pJIA. Tocilizumab rekommenderas inte att användas tillsammans med andra biologiska läkemedel.

<u>Covid-19-patienter</u>

- Effekten av tocilizumab är inte fastställd vid behandling hos patienter med covid-19 som inte har ökade CRP-nivåer, se avsnitt 5.1.
- Tocilizumab ska inte administreras till patienter med covid-19 som inte får systemiska kortikosteroider då en ökning av dödlighet inte kan uteslutas i denna subgrupp, se avsnitt 5.1.

Infektioner
Tocilizumab ska inte administreras till covid-19-patienter om de har någon annan svår infektion samtidigt. Sjukvårdspersonal bör iaktta försiktighet vid övervägande av behandling med tocilizumab hos patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner eller underliggande tillstånd (t.ex. divertikulit, diabetes och interstitiell lungsjukdom) som kan göra patienten mottaglig för infektioner.

Hepatotoxicitet
Sjukhusinlagda patienter med covid-19 kan ha förhöjda ALAT- eller ASAT-nivåer. Multiorgansvikt med påverkan på levern har setts som en komplikation vid svår covid-19. Förhållandet mellan den potentiella nyttan av att behandla covid-19 och de potentiella riskerna vid akut behandling med tocilizumab ska ligga till grund för beslutet att administrera tocilizumab. Administrering av tocilizumab rekommenderas inte till covid-19-patienter med ALAT eller ASAT över 10 x ULN. ALAT och ASAT ska monitoreras på patienter med covid-19 enligt gällande praxis.

Hematologiska avvikelser
Administrering till covid-19-patienter som har ANC < 1 x 10^9/l eller trombocytantal < 50 x 10^3/µl rekommenderas inte. Neutrofil- och trombocytantal ska monitoreras enligt gällande praxis, se avsnitt 4.2.

Pediatrisk population

Patienter med sJIA
Makrofagaktiveringssyndrom (MAS) är ett allvarligt livshotande tillstånd som kan utvecklas hos patienter med sJIA. I kliniska studier har tocilizumab inte studerats hos patienter under en episod med aktivt MAS.

Hjälpämnen med känd effekt
Detta läkemedel innehåller 0,5 mg polysorbat 80 (E 433) per 20 mg/ml tocilizumab. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Samtidig administrering av en enkeldos av 10 mg/kg tocilizumab och 10–25 mg metotrexat en gång i veckan hade ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen av metotrexat.

Farmakokinetiska populationsanalyser visade inga effekter av metotrexat, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller kortikosteroider på tocilizumabs clearance.

Uttrycket av CYP450-leverenzymer hämmas av cytokiner, exempelvis IL-6 som stimulerar kronisk inflammation. Således kan CYP450-uttrycket bli omvänt när behandling med potenta cytokinhämmare, såsom tocilizumab, påbörjas.

In vitro-studier med humana hepatocytkulturer visade att IL-6 orsakade en reduktion i uttrycket av CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-enzymer. Tocilizumab normaliserar uttrycket av dessa enzymer.

I en studie på RA-patienter minskade nivåerna av simvastatin (CYP3A4) med 57 % en vecka efter en singeldos av tocilizumab, till en nivå liknande eller något högre än de som observerats hos friska frivilliga.

När behandlingen med tocilizumab påbörjas eller avslutas bör patienter som tar läkemedel som är individuellt dosjusterade och som metaboliseras via CYP450 3A4, 1A2 eller 2C9 (t.ex. metylprednisolon, dexametason, (med risk för utsättningssymtom orsakad av orala glukokortikoider), atorvastatin, kalciumhämmare, teofyllin, warfarin, fenprokumon, fenytoin, ciklosporin eller bensodiazepiner) följas noggrant eftersom doserna kan komma att behöva ökas för att bibehålla den terapeutiska effekten. Till följd av den långa eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$), kan tocilizumabs effekt på CYP450-enzymaktiviteten kvarstå under flera veckor efter avslutad behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under behandling och upp till 3 månader efter behandling.

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med tocilizumab saknas. En djurstudie har visat en ökad risk för spontanaborter/embryo-, fosterdöd vid höga doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Tocilizumab ska ej användas under graviditet förutom då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är inte känt om tocilizumab utsöndras i human bröstmjölk. Utsöndring av tocilizumab i mjölk har inte studerats hos djur. Ett beslut om huruvida amning respektive behandling med tocilizumab ska fortgå eller avbrytas ska tas med hänsyn till barnets nytta av att ammas och kvinnans nytta av behandling med tocilizumab.

Fertilitet

Tillgängliga icke-kliniska data tyder inte på någon påverkan på fertiliteten under behandling med tocilizumab.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tocilizumab har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8, yrsel).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna (förekom hos ≥ 5 % av patienterna som behandlades med tocilizumab i monoterapi eller i kombination med DMARD för RA, sJIA och pJIA) var övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, huvudvärk, hypertoni och förhöjt ALAT.

De allvarligaste biverkningarna var allvarliga infektioner, komplikationer av divertikulit och överkänslighetsreaktioner.

De vanligast rapporterade biverkningarna (förekom hos ≥ 5 % av patienterna som behandlades med tocilizumab för covid-19) var förhöjda levertransaminaser, förstoppning och urinvägsinfektion.

Biverkningar från kliniska studier och/eller spontana fallrapporter som rapporterats efter marknadsintroduktionen, litteraturfall och fall från icke-interventionsstudieprogram är listade i tabell 1 och i tabell 2 kategoriserade efter MedDRA-organsystem. Motsvarande frekvenskategori för varje biverkning baseras på följande konvention: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000) eller mycket sällsynta (< 1/10 000). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Patienter med RA

Säkerhetsprofilen av tocilizumab har studerats i 4 placebokontrollerade studier (studie II, III, IV och V), 1 metotrexatkontrollerad studie (studie I) samt i studiernas förlängningsfas (se avsnitt 5.1).

Den dubbelblinda kontrollerade fasen var 6 månader i fyra studier (studie I, III, IV och V) och upp till 2 år i en av studierna (studie II). I de dubbelblinda kontrollerade studierna fick 774 patienter 4 mg/kg tocilizumab i kombination med metotrexat, 1 870 patienter fick 8 mg/kg tocilizumab i kombination med metotrexat eller andra DMARD och 288 patienter fick 8 mg/kg tocilizumab i monoterapi.

Den studerade populationen över lång tid omfattar samtliga patienter som behandlats med minst en dos av tocilizumab antingen i den dubbelblinda kontrollerade fasen eller i studiernas förlängningsfas. Av dessa 4 009 patienter fick 3 577 behandling i minst sex månader, 3 296 i minst ett år, 2 806 i minst två år och 1 222 i tre år.

Tabell 1. Biverkningar som förekom hos patienter med RA som fick tocilizumab i monoterapi eller i kombination med metotrexat eller andra DMARD i den dubbelblinda kontrollerade fasen eller efter marknadsintroduktionen

MedDRA-organsystem	Frekvenskategorier med rekommenderade termer			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	Cellulit, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulit	
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, Neutropeni, Hypofibrinogenemi		
Immun-systemet				Anafylaxi (dödlig)[1, 2, 3]
Endokrina systemet			Hypotyreos	
Metabolism och nutrition	Hyper-kolesterolemi*		Hyper-triglyceridemi	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, Yrsel		
Ögon		Konjunktivit		
Blodkärl		Hypertoni		
Andnings-vägar, bröstkorg och mediastinum		Hosta, Dyspné		
Magtarm-kanalen		Buksmärta, Sår i munhålan, Gastrit	Stomatit, Magsår	
Lever och gallvägar				Läkemedelsinducer ad leverskada, Hepatit, Ikterus, Mycket sällsynt: leversvikt
Hud och subkutan vävnad		Utslag, Klåda, Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom[3]
Njurar och urinvägar			Njurstens-sjukdom	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings stället		Perifert ödem, Överkänslighets-reaktioner		

MedDRA-organsystem	Frekvenskategorier med rekommenderade termer			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Undersökningar		Förhöjda levertransaminaser, Viktökning, Ökning av totalt bilirubin*		

* Inkluderar förhöjda värden uppmätta som en del av rutinmässig monitorering av laboratorievärden (se text nedan).

[1] Se avsnitt 4.3.

[2] Se avsnitt 4.4.

[3] Denna biverkning identifierades genom övervakning efter marknadsintroduktion men observerades inte i kontrollerade kliniska studier. Frekvenskategorin uppskattades till den övre gränsen för 95 % konfidensintervall, beräknat på det totala antalet patienter som exponerats för tocilizumab i kliniska studier.

Infektioner
I de kontrollerade studierna under 6 månader rapporterades 127 fall av infektion per 100 patientår med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD-behandling jämfört med 112 fall per 100 patientår i gruppen med placebo plus DMARD. I den studerade populationen över lång tid var den totala frekvensen av infektion med tocilizumab 108 fall per 100 patientårs exponering.

I de kontrollerade kliniska studierna under 6 månader var frekvensen av allvarliga infektioner vid behandling med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD 5,3 fall per 100 patientårs exponering jämfört med 3,9 fall per 100 patientårs exponering i gruppen med placebo plus DMARD. I monoterapistudien var frekvensen av allvarliga infektioner 3,6 fall per 100 patientårs exponering i gruppen med tocilizumab och 1,5 fall per 100 patientårs exponering i gruppen med metotrexat.

I den studerade populationen över lång tid var den totala frekvensen av allvarliga infektioner (bakteriella, virala och svampinfektioner) 4,7 fall per 100 patientår. Allvarliga infektioner, några med dödlig utgång, som rapporterades var: aktiv tuberkulos, som kan förekomma med intrapulmonell eller extrapulmonell sjukdom, invasiva pulmonella infektioner inklusive candidainfektion, aspergillos, koccidioidomykos och pneumocystis jiroveci, pneumoni, cellulit, herpes zoster, gastroenterit, divertikulit, sepsis och bakteriell artrit. Fall av opportunistiska infektioner har rapporterats.

Interstitiell lungsjukdom
Försämrad lungfunktion kan öka risken för att utveckla infektioner. Efter godkännandet har det kommit rapporter om interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumoni och lungfibros), varav vissa med dödlig utgång.

Gastrointestinal perforation
I de kontrollerade kliniska studierna under 6 månader, var den totala frekvensen av gastrointestinal perforation 0,26 fall per 100 patientår med tocilizumab. I den studerade populationen över lång tid var den totala frekvensen av gastrointestinal perforation 0,28 fall per 100 patientår. Rapporter av gastrointestinal perforation vid tocilizumab rapporterades främst som komplikationer av divertikulit inklusive generaliserad purulent bukhinneinflammation, nedre gastrointestinal perforation, fistlar och abscess.

Infusionsrelaterade reaktioner
I de kontrollerade studierna under 6 månader rapporterades biverkningar i samband med infusion (utvalda händelser som uppstår under eller inom 24 timmar efter infusion) av 6,9 % patienter i gruppen med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD och av 5,1 % av patienterna i gruppen med placebo plus DMARD. Rapporterade fall under infusion var primärt episoder av hypertoni. Fall rapporterade inom 24 timmar efter avslutande av en infusion var huvudvärk och hudreaktioner (utslag, urtikaria). Dessa fall begränsade inte behandlingen.

Frekvensen av anafylaktiska reaktioner (påträffades hos totalt 8/4 009 patienter, 0,2 %) var flerfaldigt högre med dosen på 4 mg/kg, jämfört med dosen på 8 mg/kg. Kliniskt signifikanta överkänslighetsreaktioner som associerades med tocilizumab och som krävde att behandlingen avbröts

rapporterades hos totalt 56 av 4 009 patienter (1,4 %) behandlade med tocilizumab i de kontrollerade och öppna kliniska studierna. Dessa reaktioner observerades framförallt under den andra till femte infusionen av tocilizumab (se avsnitt 4.4). Anafylaxi med dödlig utgång har rapporterats vid behandling med tocilizumab efter godkännandet (se avsnitt 4.4).

Hematologiska avvikelser

Neutrofiler
I de kontrollerade studierna under 6 månader förekom minskning av antal neutrofiler under 1 x 10^9/l hos 3,4 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD jämfört med < 0,1 % av patienterna som fick placebo plus DMARD. Ungefär hälften av patienterna som utvecklade ett ANC < 1 x 10^9/l gjorde det inom 8 veckor efter att behandlingen påbörjats. Minskningar till under 0,5 x 10^9/l rapporterades hos 0,3 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD. Infektioner med neutropeni har rapporterats.

Mönstret och incidensen av minskning av antal neutrofiler kvarstod oförändrad i långtidsuppföljningen i jämförelse med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska studierna.

Trombocyter
I de kontrollerade studierna under 6 månader förekom minskning i antal trombocyter under 100 x 10^3/µl hos 1,7 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD jämfört med < 1 % hos de som fick placebo plus DMARD. Dessa minskningar inträffade utan att blödningar uppstod.

Mönstret och incidensen av minskning av antal trombocyter kvarstod oförändrad i långtidsuppföljningen i jämförelse med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska studierna.

Mycket sällsynta rapporter om pancytopeni har förekommit efter marknadsintroduktionen.

Förhöjning av levertransaminaser
I de kontrollerade studierna under 6 månader observerades övergående förhöjning av ALAT/ASAT > 3 x ULN hos 2,1 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab jämfört med 4,9 % av patienterna som fick metotrexat och 6,5 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD jämfört med 1,5 % av patienterna som fick placebo plus DMARD.

Tillägget av potentiella levertoxiska läkemedel (t.ex. metotrexat) till tocilizumab i monoterapi resulterade i ökad frekvens av dessa förhöjningar. Förhöjningar av ALAT/ASAT > 5 x ULN observerades hos 0,7 % av patienterna som fick tocilizumab i monoterapi och hos 1,4 % av patienterna som fick tocilizumab plus DMARD, av vilka majoriteten avbröt behandlingen med tocilizumab permanent. Incidensen av indirekt bilirubin högre än gränsen för normalvärde, insamlat som rutinmässigt laboratorievärde, var 6,2 % hos patienter som behandlades med 8 mg/kg tocilizumab + DMARD under den dubbelblinda kontrollerade perioden. Totalt 5,8 % av patienterna uppvisade ett förhöjt värde av indirekt bilirubin på > 1 till 2 x ULN och 0,4 % hade en ökning om > 2 x ULN.

Mönstret och incidensen av förhöjning av ALAT/ASAT kvarstod oförändrad i långtidsuppföljningen i jämförelse med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska studierna.

Lipidparametrar
I de kontrollerade studierna under 6 månader, har förhöjningar av lipidparametrar såsom totalt kolesterol, triglycerider, LDL-kolesterol och/eller HDL-kolesterol rapporterats som vanligt förekommande. Med rutinmässig provtagning visades det att ungefär 24 % av patienterna som behandlades med tocilizumab i kliniska studier fick kvarstående förhöjningar av totalt kolesterol ≥ 6,2 mmol/l, med 15 % som fick kvarstående förhöjning av LDL till ≥ 4,1 mmol/l. Förhöjningar av lipidparametrar svarade på behandling med lipidsänkande läkemedel.

Mönstret och incidensen av förhöjningar av lipidparametrar kvarstod oförändrad i långtidsuppföljningen i jämförelse med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska studierna.

Maligniteter
Kliniska data är otillräckliga för att fastställa den potentiella incidensen av malignitet efter exponering av tocilizumab. Säkerhetsutvärderingar över lång tid pågår.

Hudreaktioner
Sällsynta fall av Stevens-Johnsons syndrom har rapporterats efter marknadsintroduktionen.

Patienter med covid-19

Säkerhetsutvärderingen av tocilizumab vid covid-19 baserades på 3 randomiserande, dubbelblinda, placebokontrollerade studier (studierna ML42528, WA42380 och WA42511). Totalt fick 974 patienter tocilizumab i dessa studier. Insamling av säkerhetsdata från RECOVERY var begränsad och presenteras inte här.

Följande biverkningar listade enligt MedDRA:s organsystemklass i tabell 2 har grundats på händelser som uppstod hos minst 3 % av patienterna behandlade med tocilizumab och var mer vanliga än hos de patienter som fick placebo i den poolade säkerhetsutvärderade populationen från de kliniska studierna ML42528, WA42380 och WA42511.

Tabell 2: Lista över biverkningar[1] identifierade i poolad säkerhetsutvärderbar population från kliniska tocilizumabstudier på covid-19-patienter[2]

MedDRA-organsystem	**Vanliga**
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion
Metabolism och nutrition	Hypokalemi
Psykiska störningar	Ångest, sömnsvårigheter
Blodkärl	Hypertoni
Magtarmkanalen	Förstoppning, diarré, illamående
Lever och gallvägar	Förhöjda levertransaminaser

[1] Patienterna räknas en gång per kategori oavsett antalet biverkningshändelser
[2] Inkluderar bedömda reaktioner rapporterade i studierna WA42511, WA42380 och ML42528

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner
I den poolade säkerhetsutvärderbara populationen i studierna ML42528, WA42380 och WA42511 var frekvensen av infektioner/allvarliga infektioner balanserad mellan covid-19-patienter som fick tocilizumab (30,3 %/18,6 %, n=974) jämfört med placebo (32,1 %/22,8 %, n=483).

Säkerhetsprofilen observerad i den behandlingsgrupp som fick systemiskt kortison vid studiestart var likvärdig med säkerhetsprofilen i den behandlingsgrupp som fick tocilizumab från den totala populationen som presenteras i tabell 2. I denna subgrupp inträffade infektioner och allvarliga infektioner hos 27,8 % respektive 18,1 % av de patienter som behandlades med tocilizumab intravenöst och hos 30,5 % respektive 22,9 % av de patienter som behandlades med placebo.

Avvikande laboratorievärden
Incidensen av avvikande laboratorievärden var med få undantag generellt liknande mellan patienterna med covid-19 som fick en eller två doser med tocilizumab intravenöst jämfört med de som fick placebo i de randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade studierna. Minskning av trombocyter och neutrofiler och förhöjt ALAT och ASAT var vanligare hos patienter som fick tocilizumab intravenöst jämfört mot placebo (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Patienter med sJIA och pJIA

Säkerhetsprofilen för tocilizumab i den pediatriska populationen sammanfattas i avsnitten om pJIA och sJIA, nedan. Generellt var biverkningar hos patienter med pJIA och sJIA av liknande slag som de som setts hos patienter med RA, se avsnitt 4.8.

Biverkningar hos patienter med pJIA och sJIA som behandlats med tocilizumab listas i tabell 3 och presenteras enligt MedDRA-organsystem. De korresponderande frekvenskategorierna för varje biverkning baseras på följande terminologi: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10) eller mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100).

Tabell 3: Biverkningar som förekommit i kliniska studier hos patienter med sJIA eller pJIA med tocilizumab som monoterapi eller i kombination med metotrexat

MedDRA-organsystem	Rekommenderad term	Frekvens		
Infektioner och infestationer		Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Övre luftvägsinfektioner	pJIA, sJIA		
	Nasofaryngit	pJIA, sJIA		
Centrala och perifera nervsystemet				
	Huvudvärk	pJIA	sJIA	
Magtarmkanalen				
	Illamående		pJIA	
	Diarré		pJIA, sJIA	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
	Infusionsrelaterade reaktioner		pJIA[1], sJIA[2]	
Undersökningar				
	Levertransaminas-stegring		pJIA	
	Minskat antal neutrofiler	sJIA	pJIA	
	Minskat antal trombocyter		sJIA	pJIA
	Ökat kolesterol		sJIA	pJIA

[1.] Infusionsrelaterade reaktioner hos patienter med pJIA omfattade men var inte begränsade till huvudvärk, illamående och hypotoni
[2.] Infusionsrelaterade reaktioner hos patienter med sJIA omfattade men var inte begränsade till hudutslag, urtikaria, diarré, epigastriskt obehag, artralgi och huvudvärk

Patienter med pJIA

Säkerhetsprofilen för intravenöst tocilizumab vid pJIA har studerats hos 188 patienter från 2 till 17 års ålder. Den totala patientexponeringen var 184,4 patientår. Förekomsten av biverkningar hos patienter med pJIA återfinns i tabell 3. De typer av biverkningar hos patienter med pJIA var snarlika de som setts hos patienter med RA och sJIA, se avsnitt 4.8. Nasofaryngit, huvudvärk, illamående och minskning i antalet neutrofiler rapporterades oftare hos patienter med pJIA jämfört med patienter med RA. Ökat kolesterol var mindre frekvent rapporterat hos patienter med pJIA än hos patienter med RA.

Infektioner
Frekvensen av infektioner i den totala pJIA populationen som exponerats för tocilizumab var 163,7 per 100 patientår. De vanligaste observerade händelserna var nasofaryngit och övre luftvägsinfektioner. Frekvensen av allvarliga infektioner var numeriskt högre hos patienter som vägde < 30 kg och som behandlats med tocilizumab i dosen 10 mg/kg (12,2 per 100 patientår) jämfört med patienter som vägde ≥ 30 kg och som behandlats med tocilizumab i dosen 8 mg/kg (4,0 per 100 patientår).

Incidensen av infektioner som ledde till dosavbrott var också numeriskt högre hos patienter som vägde < 30 kg som behandlats med tocilizumab i dosen 10 mg/kg (21,4 %) jämfört med patienter som vägde ≥ 30 kg som behandlats med tocilizumab i dosen 8 mg/kg (7,6 %).

Infusionsrelaterade reaktioner
Infusionsrelaterade reaktioner definieras som händelser som uppstår under eller inom 24 timmar efter infusion. I den totala pJIA populationen som exponerats för tocilizumab upplevde 11 patienter (5,9 %) infusionsrelaterade reaktioner under infusionen och 38 patienter (20,2 %) upplevde en händelse inom 24 timmar efter en infusion. De vanligaste händelserna som inträffade under infusion var huvudvärk, illamående och hypotoni och inom 24 timmar efter infusion var händelserna yrsel och hypotoni. I allmänhet var biverkningarna som observerats under eller inom 24 timmar efter en infusion snarlika de som setts hos patienter med RA och sJIA, se avsnitt 4.8.

Inga kliniskt signifikanta överkänslighetsreaktioner associerade med tocilizumab som krävde att behandlingen avbröts, rapporterades.

Neutrofiler
Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden hos den totala pJIA populationen som exponerats för tocilizumab, förekom en minskning i antalet neutrofiler till under 1×10^9/l hos 3,7 % av patienterna.

Trombocyter
Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden hos den totala populationen som exponerats för tocilizumab, hade 1 % av patienterna en minskning i antalet trombocyter till $\leq 50 \times 10^3$/µl utan associerade blödningar.

Förhöjning av levertransaminaser
Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden hos den totala populationen som exponerats för tocilizumab, förekom en ökning av ALAT eller ASAT ≥ 3 x ULN hos 3,7 % respektive < 1 % av patienterna.

Lipidparametrar
Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i studien WA19977 med intravenöst tocilizumab förekom hos 3,4 % av patienterna efter studiestart en ökning av LDL-kolesterolvärdet till ≥ 130 mg/dl och hos 10,4 % av patienterna en ökning av totalt kolesterolvärde till ≥ 200 mg/dl, någon gång under studiebehandlingen.

<u>Patienter med sJIA</u>

Säkerhetsprofilen för intravenöst tocilizumab vid sJIA har studerats hos 112 patienter från 2 till 17 års ålder. I den 12 veckor långa dubbelblinda, kontrollerade fasen fick 75 patienter behandling med tocilizumab (8 mg/kg eller 12 mg/kg beroende på kroppsvikt). Efter 12 veckor eller vid tidpunkt för byte till tocilizumab, på grund av sjukdomsförsämring, behandlades patienter i den öppna förlängningsfasen.

Generellt var biverkningarna hos patienter med sJIA av liknande slag som de biverkningar som setts hos patienter med RA, se avsnitt 4.8. Förekomsten av biverkningar hos patienter med sJIA återfinns i tabell 3. Patienter med sJIA upplevde en högre frekvens av nasofaryngit, minskning i antalet neutrofiler, förhöjda levertransaminaser och diarré jämfört med patienter med RA. Ökat kolesterol var mindre frekvent rapporterat hos patienter med sJIA än hos patienter med RA.

Infektioner
I den 12 veckor långa kontrollerade fasen var frekvensen av alla infektioner i gruppen med intravenöst tocilizumab 344,7 fall per 100 patientår och 287,0 fall per 100 patientår i placebogruppen. I den öppna förlängningsfasen (del II) förblev den totala frekvensen av infektioner liknande med 306,6 fall per 100 patientår.

I den 12 veckor långa kontrollerade fasen var frekvensen av allvarliga infektioner i gruppen med intravenöst tocilizumab 11,5 fall per 100 patientår. Vid ett år i den öppna förlängningsfasen förblev den totala frekvensen av allvarliga infektioner stabil med 11,3 fall per 100 patientår. Rapporterade allvarliga infektioner var liknande de som setts hos RA-patienter med tillägg av varicella och otitis media.

Infusionsrelaterade reaktioner
Infusionsrelaterade reaktioner definieras som händelser som uppstår under eller inom 24 timmar efter infusion. I den 12 veckor långa kontrollerade fasen rapporterades händelser under infusionen hos 4 % av patienterna i tocilizumabgruppen. En händelse (angioödem) bedömdes som allvarlig och livshotande och patientens behandling i studien avslutades.

I den 12 veckor långa kontrollerade fasen uppvisade 16 % av patienterna i tocilizumabgruppen och 5,4 % av patienterna i placebogruppen en händelse inom 24 timmar efter infusionen. I tocilizumab-gruppen inkluderade händelserna bland annat utslag, urtikaria, diarré, epigastriskt obehag, artralgi och huvudvärk. En av dessa händelser, urtikaria, bedömdes som allvarlig.

Kliniskt signifikanta överkänslighetsreaktioner i samband med tocilizumab som krävde att behandlingen avslutades rapporterades hos 1 av 112 patienter (< 1 %) behandlade med tocilizumab i den kontrollerade och fram till och med den öppna studien.

Neutrofiler
Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 veckor långa kontrollerade fasen förekom en minskning i antal neutrofiler till under 1 x 10^9/l hos 7 % av patienterna i tocilizumabgruppen och ingen minskning i placebogruppen.

I den öppna förlängningsfasen förekom en minskning i antal neutrofiler till under 1 x 10^9/l hos 15 % av patienterna i tocilizumabgruppen.

Trombocyter
Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 veckor långa kontrollerade fasen fick 3 % av patienterna i placebogruppen och 1 % av patienterna i tocilizumabgruppen en minskning i antal trombocyter till ≤ 100 x 10^3/µl.

I den öppna förlängningsfasen förekom minskning i trombocytantal till under 100 x 10^3/µl hos 3 % av patienterna i tocilizumabgruppen utan relaterade händelser av blödning.

Förhöjning av levertransaminaser
Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 veckor långa kontrollerade fasen förekom förhöjning av ALAT eller ASAT ≥ 3 x ULN hos 5 % respektive 3 % av patienterna i tocilizumabgruppen och hos 0 % i placebogruppen.

I den öppna förlängningsfasen förekom förhöjning av ALAT eller ASAT ≥ 3 x ULN hos 12 % respektive 4 % av patienterna i tocilizumabgruppen.

Immunoglobulin G
IgG-nivåer minskar under behandling. En minskning till den nedre gränsen för normalvärde förekom hos 15 patienter någon gång under studien.

Lipidparametrar
Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 veckor långa kontrollerade fasen (studie WA18221) förekom hos 13,4 % av patienterna efter studiestart en ökning av LDL-kolesterolvärdet till ≥ 130 mg/dl och hos 33,3 % av patienterna en ökning av totalt kolesterolvärde till ≥ 200 mg/dl någon gång under studiebehandlingen.
I den öppna förlängningsfasen (studie WA18221) förekom hos 13,2 % av patienterna efter studiestart en ökning av LDL-kolesterolvärdet till ≥ 130 mg/dl och hos 27,7 % av patienterna en ökning av totalt kolesterolvärde till ≥ 200 mg/dl någon gång under studiebehandlingen.

Immunogenicitet

Antikroppar mot tocilizumab kan utvecklas under tocilizumabbehandling. Korrelation mellan antikroppsutveckling och kliniskt svar eller biverkningar kan observeras.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns begränsade data tillgängliga om överdosering med tocilizumab. Ett fall av oavsiktlig överdos rapporterades där en patient med multipelt myelom fick en enkeldos på 40 mg/kg. Inga biverkningar observerades.

Inga allvarliga biverkningar observerades hos friska försökspersoner som fick en enkeldos på upp till 28 mg/kg, däremot observerades dosbegränsande neutropeni.

Pediatrisk population

Inget fall av överdosering har observerats hos den pediatriska populationen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, interleukinhämmare; ATC-kod L04AC07.

Tofidence tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu/.

Verkningsmekanism

Tocilizumab binder specifikt till både membranbundna och lösliga IL-6-receptorer (sIL-6R och mIL-6R). Tocilizumab har visats hämma sIL-6R- och mIL-6R-medierad signalering. IL-6 är en pleiotropisk pro-inflammatorisk cytokin som produceras av flera olika celltyper inklusive T- och B-celler, monocyter och fibroblaster. IL-6 är involverat i olika fysiologiska processer såsom T-cellsaktivering, induktion av immunoglobulin-sekretion, induktion av syntes av hepatiska akutfasproteiner och stimulering av hematopoes. IL-6 har kopplats samman med patogenesen av sjukdomar inklusive inflammatoriska sjukdomar, osteoporos och neoplasi.

Farmakodynamiska effekter

I kliniska studier på RA-patienter behandlade med tocilizumab observerades snabba minskningar i CRP, erytrocyt-sedimentationshastigheten (ESR), serumamyloid A (SAA) och fibrinogen. Överensstämmande med effekten på akutfasreaktanter associerades behandling med tocilizumab med reduktion i trombocytantal inom det normala intervallet. Ökningar av hemoglobinnivåer observerades, på grund av tocilizumabs minskning av IL-6-drivna effekter på hepcidinproduktion vilket leder till ökad tillgänglighet av järn. Hos patienter som behandlats med tocilizumab sågs minskningar av CRP-nivåer till inom normalintervallet så tidigt som vecka 2 och minskningarna kvarstod under behandlingen.
Hos friska personer som fick tocilizumab i doser mellan 2 och 28 mg/kg var det absoluta antalet neutrofiler lägst dag 3–5 efter administrering. Återhämtningen till utgångsvärdet var dosberoende. RA-

patienter uppvisade liknande mönster av absoluta antalet neutrofiler efter administrering av tocilizumab (se avsnitt 4.8). Hos covid-19-patienter som fått en dos av tocilizumab 8 mg/kg administrerad intravenöst sågs minskningar av CRP-värde till inom normalintervall så tidigt som dag 7.

Patienter med RA

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av tocilizumab på lindring av tecken och symtom av RA bedömdes i fem randomiserade, dubbelblinda multicenterstudier. Studierna I-V inkluderade patienter ≥ 18 år med aktiv RA diagnostiserad enligt kriterierna från ”American College of Rheumatology” (ACR) och med minst åtta ömma och sex svullna leder vid behandlingsstart.

I studie I administrerades tocilizumab intravenöst var fjärde vecka som monoterapi. I studierna II, III och V administrerades tocilizumab intravenöst var fjärde vecka i kombination med metotrexat eller placebo i kombination med metotrexat. I studie IV administrerades tocilizumab intravenöst var fjärde vecka i kombination med andra DMARD, eller placebo i kombination med andra DMARD. Det primära effektmåttet för samtliga fem studier var andelen patienter som uppnådde ACR 20 i vecka 24.

Studie I utvärderade 673 patienter som inte hade behandlats med metotrexat inom sex månader före randomiseringen och som inte hade avslutat tidigare metotrexat-behandling på grund av kliniskt betydelsefull toxisk effekt eller avsaknad av klinisk effekt. Majoriteten (67 %) av patienterna var metotrexat-naiva. Doser på 8 mg/kg av tocilizumab gavs var fjärde vecka som monoterapi. Den jämförande gruppen fick metotrexat varje vecka (dos titrerad från 7,5 mg till maximalt 20 mg varje vecka över en åttaveckorsperiod).

Studie II, en två års studie med planerade analyser i vecka 24, vecka 52 och vecka 104, utvärderade 1 196 patienter som hade otillräcklig klinisk effekt av metotrexat. Doser på 4 eller 8 mg/kg av tocilizumab eller placebo gavs var fjärde vecka som blindad behandling i 52 veckor i kombination med stabila metotrexatdoser (10 mg till 25 mg varje vecka). Efter 52 veckor kunde patienten få tocilizumab 8 mg/kg i en öppen fas. Av de patienter som ursprungligen randomiserats till placebo + metotrexat fick 86 % tocilizumab 8 mg/kg i en öppen fas under år 2. Det primära effektmåttet i vecka 24 var andelen patienter som uppnådde ACR 20. De co-primära effektmåtten i vecka 52 och 104 var prevention av ledskada och förbättring av fysisk funktion.

Studie III utvärderade 623 patienter som hade otillräcklig klinisk effekt av metotrexat. Doser på 4 eller 8 mg/kg tocilizumab eller placebo gavs var fjärde vecka i kombination med stabila metotrexatdoser (10 mg till 25 mg varje vecka).

Studie IV utvärderade 1 220 patienter som hade otillräcklig klinisk effekt av sin anti-reumatiska behandling, inklusive en eller flera DMARD. Doser på 8 mg/kg tocilizumab eller placebo gavs var fjärde vecka i kombination med stabila DMARD.

Studie V utvärderade 499 patienter som hade otillräcklig klinisk effekt eller var intoleranta mot en eller flera TNF-hämmare. Behandlingen med TNF-hämmare avbröts före randomisering. Doser på 4 eller 8 mg/kg tocilizumab eller placebo gavs var fjärde vecka i kombination med stabila metotrexatdoser (10 mg till 25 mg varje vecka).

Kliniskt svar
I alla studier hade patienter som behandlats med 8 mg/kg tocilizumab statistisk signifikant högre ACR 20, 50, 70 vid 6 månader jämfört med kontrollgrupperna (tabell 4). I studie I visade 8 mg/kg tocilizumab överlägsenhet (superiority) mot metotrexat, den aktiva komparatorn.

Behandlingens effekt var liknande hos patienter oberoende av reumatoid faktor-status, ålder, kön, etnicitet, antal tidigare behandlingar och sjukdomsstatus. Tid till insättande av klinisk effekt var snabb

(så tidigt som 2 veckor) och omfattningen av effekten fortsatte att förbättras under behandlingen. I de öppna långtidsuppföljningarna I-V sågs en bestående effekt över 3 år.

Hos patienter behandlade med 8 mg/kg tocilizumab, noterades signifikanta förbättringar av alla individuella komponenter av ACR (antal ömma och svullna leder, patientens och läkarens globala bedömning, funktionsindex, smärtvärdering och CRP) i jämförelse med patienter som fått placebo plus metotrexat eller andra DMARD i alla studier.

Patienter i studie I-V hade ett medelvärde i DAS28 (Disease Activity Score) på 6,5–6,8 före behandlingsstart. Signifikanta minskningar i DAS28 från behandlingsstart (medelförbättring) på 3,1–3,4 observerades hos tocilizumabbehandlade patienter jämfört med patienter i kontrollgrupperna (1,3–2,1). Andelen patienter som uppnådde en klinisk DAS28 remission (DAS28 < 2,6) var signifikant högre vid vecka 24 hos patienter som fick tocilizumab (28–34 %) jämfört med 1–12 % av patienterna i kontrollgrupperna. I studie II uppnådde 65 % av patienterna DAS28 < 2,6 vid vecka 104 jämfört med 48 % av patienterna vid vecka 52 jämfört med 33 % av patienterna vid vecka 24.

I en poolad analys av studierna II, III och IV var andelen patienter som uppnådde ACR 20, 50 och 70 signifikant högre (59 % jämfört med 50 %, 37 % jämfört med 27 % respektive 18 % jämfört med 11 %) i gruppen med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD jämfört med gruppen med 4 mg/kg tocilizumab plus DMARD (p < 0,03). På samma sätt var andelen patienter som uppnådde DAS28 remission (DAS28 < 2,6) signifikant högre (31 % jämfört med 16 %) hos patienter som behandlades med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD än hos patienter som behandlades med 4 mg/kg tocilizumab plus DMARD (p < 0,0001).

Tabell 4. ACR-respons i placebo-/metotrexat-/DMARD-kontrollerade studier (% patienter)

	Studie I AMBITION		**Studie II LITHE**		**Studie III OPTION**		**Studie IV TOWARD**		**Studie V RADIATE**	
Vecka	**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 - metotrexat
PBO - placebo
DMARD - sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel
*** - p < 0,01, TCZ jämfört med PBO + MTX/DMARD*
**** - p < 0,0001, TCZ jämfört med PBO + MTX/DMARD*

Stor klinisk effekt
Efter 2 års behandling med tocilizumab plus metotrexat nådde 14 % av patienterna stor klinisk effekt (bibehållande av ACR 70-respons i minst 24 veckor).

Röntgenologisk respons
I studie II hos patienter med ett otillräckligt svar av metotrexat utvärderades hämning av strukturell ledskada röntgenologiskt. Detta uttrycktes som en ändring i modifierad ”Sharp score” och dess komponenter; antal erosioner (erosion score) och minskning av ledspalten (joint space narrowing

score). Hämning av strukturell ledskada visades genom signifikant mindre röntgenologisk progression hos patienter som fick tocilizumab jämfört med kontrollgruppen (tabell 5).

I den öppna uppföljningsfasen av Studie II, bibehölls progressionshämningen av strukturell ledskada hos patienter som fick tocilizumab och metotrexat under andra behandlingsåret. Den genomsnittliga ändringen från ursprungsvärdet vid vecka 104 i totalt Sharp-Genant-värde var signifikant lägre hos patienter som randomiserades till tocilizumab 8 mg/kg plus metotrexat ($p < 0,0001$) jämfört med patienter som randomiserades till placebo plus metotrexat.

Tabell 5. Röntgenologiska medelförändringar över 52 veckor i studie II

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

PBO - placebo
MTX - metotrexat
TCZ - tocilizumab
JSN - "Joint space narrowing"(minskning av ledspalt)
** - $p \leq 0,0001$, TCZ jämfört med PBO + MTX*
*** - $p < 0,005$, TCZ jämfört med PBO + MTX*

Efter ett års behandling med tocilizumab och metotrexat hade 85 % av patienterna (n = 348) ingen progression av strukturell ledskada, definierat som en ändring i Total Sharp Score 0 eller mindre, jämfört med 67 % av patienterna som fick placebo plus metotrexat (n = 290) ($p \leq 0,001$). Detta kvarstod oförändrat efter två års behandling (83 %, n = 353). 93 % (n = 271) av patienterna hade ingen progression mellan vecka 52 och 104.

Hälsorelaterade effekter och livskvalitet
Patienter behandlade med tocilizumab rapporterade en förbättring av alla patientrapporterade effekter i frågeformulären HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index), SF-36 (Short Form-36) och FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Statistiskt signifikanta förbättringar i HAQ-DI-resultat observerades hos patienter behandlade med tocilizumab jämfört med patienter behandlade med DMARD. I den öppna uppföljningsfasen av Studie II, har förbättringen i fysisk funktion kvarstått i upp till 2 år. Vid vecka 52 var den genomsnittliga ändringen i HAQ-DI -0,58 i gruppen med tocilizumab 8 mg/kg plus metotrexat jämfört med -0,39 i gruppen med placebo plus metotrexat. Den genomsnittliga ändringen i HAQ-DI kvarstod vid vecka 104 i gruppen som fick tocilizumab 8 mg/kg plus metotrexat (-0,61).

Hemoglobinnivåer
Statistiskt signifikanta förbättringar av hemoglobinnivåer observerades med tocilizumab jämfört med DMARD ($p < 0,0001$) vid vecka 24. Medelvärdena av hemoglobinnivåer ökade vecka 2 och förblev inom normalintervallet till vecka 24.

Tocilizumab jämfört med adalimumab i monoterapi
Studie VI (WA19924), en 24 veckors dubbelblind studie som jämförde tocilizumab i monoterapi med adalimumab i monoterapi, utvärderade 326 patienter med RA vilka var intoleranta mot metotrexat eller hos vilka fortsatt behandling med metotrexat ansågs olämplig (inklusive otillräckligt svar på metotrexat). Patienter i tocilizumabgruppen erhöll en intravenös infusion av tocilizumab (8 mg/kg) var fjärde vecka och en subkutan injektion med placebo varannan vecka. Patienter i adalimumabgruppen erhöll en subkutan injektion med adalimumab (40 mg) varannan vecka och en intravenös infusion med placebo var fjärde vecka. En statistiskt signifikant bättre behandlingseffekt sågs till förmån för tocilizumab över adalimumab med avseende på kontroll av sjukdomsaktivitet efter 24 veckors behandling för den primära effektparametern som var förändring i DAS28 samt för alla sekundära effektparametrar (tabell 6).

Tabell 6: Effektresultat för studie VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) n = 162	TCZ + Placebo (SC) n = 163	p-värde[a]
Primär effektparameter – Medelförändring från studiestart till vecka 24			
DAS28 (justerat medel)	-1,8	-3,3	
Skillnad i justerat medel (95 % CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,0001
Sekundära effektparametrar - Andel patienter som svarande på behandlingen vid vecka 24[b]			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20-respons, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50-respons, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70-respons, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

[a] *p-värdet är för alla effektparametrar justerat för region och duration av RA och dessutom utgångsvärdet för alla övriga effektparametrar.*
[b] *Non-responder Imputation har använts för saknade data. Korrigering för mångfald med hjälp av Bonferroni-Holmmetoden.*

Den övergripande kliniska biverkningsprofilen var liknande mellan tocilizumab och adalimumab. Andelen patienter med allvarliga biverkningar var likvärdig mellan behandlingsgrupperna (tocilizumab 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Biverkningarna i tocilizumabgruppen överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för tocilizumab och rapporterades med en liknande frekvens jämfört med den i tabell 1. En högre incidens av infektioner och infestationer rapporterades i tocilizumabgruppen (48 % mot 42 %) utan någon skillnad i förekomsten av allvarliga infektioner (3,1 %). Båda behandlingarna i studien medförde samma mönster av förändringar i laboratorievärden (minskat antal neutrofiler och trombocyter, ökning av ALAT, ASAT och lipider). Dock var storlek på förändring och frekvens av markanta avvikelser högre med tocilizumab jämfört med adalimumab. Fyra (2,5 %) patienter i tocilizumabgruppen och två (1,2 %) patienter i adalimumabgruppen upplevde ett minskat antal neutrofiler av CTC grad 3 eller 4. Elva (6,8 %) patienter i tocilizumabgruppen och fem (3,1 %) patienter i adalimumabgruppen upplevde ökningar i ALAT av CTC grad 2 eller högre. Den genomsnittliga LDL-ökning från studiestart var 0,64 mmol/l (25 mg/dl) för patienter i tocilizumabgruppen och 0,19 mmol/l (7 mg/dl) för patienter i adalimumabgruppen. Säkerheten som observerats i tocilizumabgruppen var i enlighet med den kända säkerhetsprofilen för tocilizumab och inga nya eller oväntade biverkningar observerades (se tabell 1).

Patienter med tidig RA och som inte tidigare behandlats med metotrexat

Studie VII (WA19926), en tvåårsstudie med planerad primär analys vecka 52, utvärderade 1 162 vuxna patienter med måttlig till svår aktiv tidig RA och som inte tidigare behandlats med metotrexat (genomsnittlig sjukdomsduration ≤ 6 månader). Ungefär 20 % av patienterna hade tidigare fått behandling med andra DMARD än metotrexat. Denna studie utvärderade behandlingseffekten av 4 eller 8 mg/kg tocilizumab administrerad intravenöst var fjärde vecka i kombination med metotrexat, 8 mg/kg tocilizumab administrerad intravenöst i monoterapi och metotrexat i monoterapi genom att studera förbättring av tecken, symtom och progressionshastighet av ledskada under 104 veckor. Det primära effektmåttet var andelen patienter som uppnådde DAS28 remission (DAS28 < 2,6) vid vecka 24. En signifikant högre andel av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus metotrexat och patienterna som fick tocilizumab i monoterapi uppnådde det primära effektmåttet jämfört med dem som fick metotrexat i monoterapi. Gruppen som fick 8 mg/kg tocilizumab plus metotrexat uppvisade också statistiskt signifikanta resultat för de huvudsakliga sekundära effektmåtten. Numeriskt högre respons observerades i gruppen som fick 8 mg/kg tocilizumab i monoterapi jämfört med gruppen som fick metotrexat i monoterapi för alla sekundära effektmått, inklusive röntgenologiska effektmått. I denna studie analyserades även ACR/EULAR Boolean remission och SDAI remission som fördefinierade explorativa effektmått, där högre respons observerades i tocilizumabgrupperna. Resultaten från studie VII visas i tabell 7.

Tabell 7. Effektresultat för studie VII (WA19926); patienter med tidig RA och som inte tidigare behandlats med metotrexat

	TCZ 8 mg/kg + metotrexat n = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo n = 292	TCZ 4 mg/kg + metotrexat n = 288	Placebo + metotrexat n = 287
Primärt effektmått				
DAS28 remission				
Vecka 24 n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Huvudsakliga sekundära effektmått				
DAS28 remission				
Vecka 52 n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR				
Vecka 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)
Vecka 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 (justerad genomsnittlig förändring från utgångsvärdet)				
Vecka 52	-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Röntgenologiska effektmått (genomsnittlig förändring från utgångsvärdet)				
Vecka 52 mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
Antal erosioner	0,05**	0,15	0,25	0,63
JSN	0,03	0.11	0,17	0.51
Röntgenologisk icke-progression n (%) (förändring från utgångsvärdet av mTSS ≤ 0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Explorativa effektmått				
Vecka 24: ACR/EULAR Boolean remission, n (%)	47 (18,4) ‡	38 (14,2)	43 (16,7) ‡	25 (10,0)
ACR/EULAR index remission, n (%)	73 (28,5) ‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Vecka 52: ACR/EULAR Boolean remission, n (%)	59 (25,7) ‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR index remission, n (%)	83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS – "modified Total Sharp Score"
JSN – "Joint space narrowing" (minskning av ledspalt)
Samtliga effektresultat i jämförelse med placebo + metotrexat. ***p ≤ 0,0001; **p < 0,001; *p < 0,05;
‡p-värde < 0,05 jämfört med placebo + metotrexat, men effektmåtten var explorativa (inte inkluderade i hierarkin av statistiska tester och har därför inte kontrollerats för multiplicitet).

COVID-19

Klinisk effekt

RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy), Kollaborativ gruppstudie på sjukhusinlagda vuxna diagnostiserade med covid-19

RECOVERY var en stor, randomiserad, kontrollerad, öppen, multicenterplattformsstudie som utfördes i Storbritannien för att utvärdera effekt och säkerhet för möjliga behandlingar hos sjukhusinlagda vuxna patienter med svår covid-19. Alla lämpliga patienter fick standardvård och genomgick en initial (huvudsaklig) randomisering. Patienter som var lämpliga för studien hade kliniskt misstänkt eller laboratoriebekräftad SARS-CoV-2-infektion och inga medicinska kontraindikationer för någon av behandlingarna. Patienter med klinisk evidens för progressiv covid-19 (definierad som syremättnad

< 92 % i rumsluft eller som fick syrgasbehandling, och CRP ≥ 75 mg/l) uppfyllde kriterierna för en andra randomisering till att få antingen intravenös tocilizumab eller enbart standardvård.

Effektanalyser utfördes i intent-to-treat-(ITT)-populationen bestående av 4 116 patienter som randomiserades till 2 022 patienter som fick tocilizumab + standardvård och 2 094 patienter som enbart fick standardvård. Demografi och sjukdomskarakteristika i ITT population var vid studiestart väl balanserade mellan behandlingsarmarna. Deltagarnas genomsnittliga ålder var 63,6 år (standardavvikelse [SD] 13,6 år). Flertalet patienter var män (67 %) och vita (76 %). Mediannivån (intervall) för CRP var 143 mg/l (75–982).

Vid studiestart behandlades 0,2 % (n = 9) av patienterna inte med kompletterande syrgastillförsel, 45 % av patienterna fick lågflödessyrgasbehandling, 41 % av patienterna behövde icke-invasiv ventilation eller högflödessyrgasbehandling och 14 % av patienterna behövde invasiv mekanisk ventilation; 82 % behandlades med systemiska kortikosteroider (definierat, patienter som startar behandling med systemiska kortikosteroider antingen före randomiseringen eller vid tidpunkten för randomiseringen). De vanligaste komorbiditeterna var diabetes (28,4 %), hjärtsjukdom (22,6 %) och kronisk lungsjukdom (23,3 %).

Primärt effektmått var tiden till död fram till dag 28. Hazardkvot för tocilizumab + standardvård jämfört med enbart standardvård var 0,85 (95 % KI: 0,76 till 0,94), ett statistiskt signifikant resultat (p = 0,0028). Sannolikheten att dö fram till dag 28 beräknades till 30,7 % för patienterna i tocilizumabgruppen och 34,9 % för dem som fick standardvård. Riskskillnaden beräknades vara -4,1 % (95 % KI: -7,0 % till -1,3 %), vilket överensstämde med den primära analysen. Hazardkvoten i den förspecificerade subgruppen som fick systemiska kortikosteroider vid studiestart var 0,79 (95 % KI: 0,70 till 0,89), och för den förspecificerade subgruppen som inte fick systemiska kortikosteroider vid studiestart var den 1,16 (95 % KI: 0,91 till 1,48).

Mediantiden till utskrivning från sjukhus var 19 dagar i gruppen som fick tocilizumab + standardvård och > 28 dagar i gruppen som fick standardvård (hazardkvot [95 % KI] = 1,22 [1,12 till 1,33]).

Bland patienterna som inte behövde invasiv mekanisk ventilation vid studiestart var andelen patienter som behövde mekanisk ventilation eller hade dött fram till dag 28 35 % (619/1 754) i gruppen som fick tocilizumab + standardvård och 42 % (754/1 800) i armen som fick enbart standardvård (hazardkvot [95 % KI] = 0,84, [0,77 till 0,92] p < 0,0001).

Pediatrisk population

Patienter med sJIA

Klinisk effekt
Effekten av tocilizumab för behandling av aktiv sJIA bedömdes i en 12 veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, studie med två parallella studiegrupper. Inkluderade patienter i studien hade en total sjukdomsduration om minst 6 månader och aktiv sjukdom men hade inte något akut skov som krävde kortikosteroid-doser på mer än 0,5 mg/kg prednison-ekvivalenter. Effekten av behandling vid makrofagaktiveringssyndrom har inte undersökts.
Patienter (behandlade med eller utan metotrexat) randomiserades (tocilizumab:placebo = 2:1) till en av två behandlingsgrupper. 75 patienter fick tocilizumabinfusioner varannan vecka, antingen 8 mg/kg för patienter ≥ 30 kg eller 12 mg/kg för patienter < 30 kg, och 37 patienter fick placeboinfusioner varannan vecka. Uttrappning av kortikosteroider tilläts från vecka sex för patienter som uppnådde ett JIA ACR70-respons. Efter 12 veckor eller tidigare på grund av sjukdomsförsämring, behandlades patienterna i den öppna fasen med dos beroende på vikt.

Kliniskt svar
Det primära effektmåttet var andelen patienter med åtminstone 30 % förbättring i JIA ACR (JIA ACR30-respons) vid vecka 12 och avsaknad av feber (ingen temperatur ≥ 37,5 °C under de föregående 7 dagarna). Åttiofem procent (64/75) av tocilizumabbehandlade patienter och 24,3 % (9/37)

placebobehandlade patienter uppnådde detta effektmått. Andelarna uppvisade högst signifikant skillnad (p < 0,0001).

Andelen patienter som uppnådde JIA ACR 30-, 50-, 70- och 90-respons visas i tabell 8.

Tabell 8. JIA ACR-responsfrekvenser vid vecka 12 (% patienter)

Responsfrekvens	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*

Systemiska effekter
Hos de tocilizumabbehandlade patienterna var 85 % av dem som hade feber på grund av sJIA vid studiestart feberfria (ingen temperaturmätning ≥ 37,5°C under de föregående 14 dagarna) vid vecka 12 jämfört med 21 % av placebopatienterna (p < 0,0001).

Den justerade medelförändringen i smärt-VAS efter 12 veckor med tocilizumabbehandling var en minskning om 41 punkter på en skala på 0–100 jämfört med en minskning om 1 för placebopatienterna (p < 0,0001).

Uttrappning av kortikosteroider
Patienter som uppnådde en JIA ACR70-respons tilläts minska kortikosteroid-dosen.17 (24 %) patienter behandlade med tocilizumab jämfört med 1 (3 %) placebopatient kunde minska sin kortikosteroiddos med åtminstone 20 % utan att uppleva ett efterföljande JIA ACR30-skov eller förekomst av systemiska symtom till vecka 12 (p = 0,028). Minskningen av kortikosteroider fortsatte, med 44 patienter utan orala kortikosteroider vid vecka 44, med bibehållen JIA ACR-respons.

Hälsorelaterade effekter och livskvalitet
Vid vecka 12 var andelen patienter behandlade med tocilizumab som uppvisade en klinisk förbättring (mätt som MCID (minimal clinically important difference)) i *Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (definierat som en individuell minskning av total score på ≥ 0,13) signifikant högre än bland placebobehandlade patienter, 77 % jämfört med 19 % (p < 0,0001).

Laboratorieparametrar
Femtio av sjuttiofem (67 %) av de tocilizumabbehandlade patienterna hade ett ursprungligt hemoglobin < LLN. Fyrtio (80 %) av dessa patienter hade en ökning av sitt hemoglobin till inom normalintervallet vid vecka 12, jämfört med 2 av 29 (7 %) av placebobehandlade patienter med ursprungligt hemoglobin < LLN (p < 0,0001).

Patienter med pJIA

Klinisk effekt
Effekten av tocilizumab bedömdes i en tredelad studie, WA19977, som inkluderade en öppen förlängningsfas hos barn med aktiv pJIA. Del I bestod av en 16 veckors inledningsperiod med aktiv behandling med tocilizumab (n = 188) följt av del II, en 24 veckors randomiserad dubbelblind placebokontrollerad utsättningsperiod (n = 163) följt av del III, en 64 veckors öppen period. I del 1 erhöll berättigade patienter ≥ 30 kg, 4 doser av tocilizumab 8 mg/kg intravenöst, 1 dos var fjärde vecka. Patienter < 30 kg randomiserades i förhållandet 1:1 för att få 4 doser av tocilizumab antingen 8 mg/kg eller 10 mg/kg, intravenöst var fjärde vecka. Patienter som fullföljde del I av studien och uppnådde minst ett JIA ACR30-respons vid vecka 16 jämfört med studiestart fick gå in i den blindade utsättningsperioden (del II) av studien. I del II av studien randomiserades patienterna till tocilizumab samma dos som i del I) eller placebo i förhållandet 1:1 och stratifierades genom samtidig användning av metotrexat och kortikosteroider. Varje patient fortsatte i del II av studien till vecka 40 eller till

patienten uppfyllde kriterierna för ett JIA ACR30-skov (i förhållande till vecka 16) och kvalificerades för escape-behandling med tocilizumab (samma dos som i del I).

Kliniskt svar
Det primära effektmåttet var andelen patienter med ett JIA ACR30-skov vid vecka 40 jämfört med vecka 16. Fyrtioåtta procent (48,1 %, 39/81) av patienterna som behandlades med placebo fick ett skov jämfört med 25,6 % (21/82) av patienterna som behandlades med tocilizumab. Dessa förhållanden var statistiskt signifikant (p = 0,0024) skilda.

Vid slutet av del I, var JIA ACR 30/50/70/90-responsen 89,4 %, 83,0 %, 62,2 % respektive 26,1 %.

I tabell 9 redovisas andelen patienter som under utsättningsperioden (del II) uppnådde JIA ACR 30-, 50- och 70-respons vid vecka 40 jämfört med vid studiestart. I denna statistiska analys klassades patienter, som fick skov (och övergick till tocilizumab) under del II eller som avbröt, som non-responders. En kompletterande analys av JIA ACR-respons, med hänsyn tagen till observerade data vid vecka 40, oavsett skov, visade att vid vecka 40 hade 95,1 % av patienterna som fått kontinuerlig behandling med tocilizumab, uppnått JIA ACR 30 eller högre.

Tabell 9. JIA ACR-responsfrekvenser vid vecka 40 jämfört med studiestart (procent patienter)

Respons	**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 jämfört med placebo*

Antalet aktiva leder reducerades signifikant jämfört med vid studiestart hos patienter som fick tocilizumab jämfört med placebo (de justerade genomsnittliga förändringarna var -14,3 jämfört med -11,4, p = 0,0435). Läkarens globala bedömning av sjukdomsaktiviteten, mätt på en skala från 0 till 100 mm, visade en större minskning av sjukdomsaktivitet för tocilizumab jämfört med placebo (de justerade genomsnittliga förändringarna var -45,2 mm jämfört med -35,2 mm, p = 0,0031).

Den justerade genomsnittliga förändringen i smärta mätt enligt VAS-skalan var, efter 40 veckors behandling med tocilizumab, 32,4 mm på en skala från 0 till 100 mm jämfört med en minskning med 22,3 mm för placebo-patienter (hög statistisk signifikans, p = 0,0076).

Responsfrekvenserna för ACR var numeriskt lägre för patienter med tidigare biologisk behandling vilket framgår av tabell 10 nedan.

Tabell 10. Antal och andel patienter med ett JIA ACR30-skov och andel patienter med JIA ACR30/50/70/90-respons vid vecka 40, med föregående biologisk behandling (ITT-population – studiedel II)

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

Patienter som randomiserats till tocilizumab hade färre ACR30-skov och högre totala ACR-responser än patienter som fick placebo oavsett tidigare biologisk behandling.

Covid-19

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för tocilizumab för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandling av covid-19.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Intravenös administrering

Patienter med RA

Farmakokinetiken för tocilizumab fastställdes genom en populationsfarmakokinetisk analys av en databas bestående av 3 552 patienter med RA, behandlade med en timmes infusion av 4 eller 8 mg/kg tocilizumab var fjärde vecka under 24 veckor eller med 162 mg tocilizumab givet subkutant antingen en gång per vecka eller en gång varannan vecka under 24 veckor.

Följande parametrar (predikterat medelvärde ±SD) beräknades för en dos på 8 mg/kg tocilizumab givet var fjärde vecka: steady-state area under kurva (AUC) = 38 000 ± 13 000 µg •h/ml, dalkoncentration (C_{min}) =15,9 ± 13,1 µg/ml och maximal koncentration (C_{max}) = 182 ± 50,4 µg/ml. Ackumulationsration för AUC och C_{max} var små, 1,32 respektive 1,09. Ackumulationsratiot var högre för C_{min} (2,49), vilket var förväntat baserat på ett icke-linjärt clearance-bidrag vid lägre koncentrationer. Steady-state uppnåddes efter den första administreringen för C_{max}, efter 8 veckor för AUC och efter 20 veckor för C_{min}. AUC, C_{min} och C_{max} för tocilizumab ökade vid ökad kroppsvikt. Vid kroppsvikt ≥ 100 kg, var den förutspådda genomsnittliga (±SD) steady-state AUC, C_{min} och C_{max} för tocilizumab 50 000 ± 16 800 µg•h/ml, 24,4 ± 17,5 µg/ml respektive 226 ± 50,3 µg/ml, vilket är högre än genomsnittet för den ovan analyserade patientgruppen (dvs. alla kroppsvikter). Dos-responskurvan för tocilizumab planar ut vid högre doser, vilket resulterar i mindre effektvinster för varje stegvis ökning av tocilizumabkoncentrationen. Den kliniskt betydelsefulla ökningen i effekt har ej kunnat visas för patienter som behandlats med tocilizumabdoser > 800 mg. Därför rekommenderas ej doser överskridande 800 mg per infusion (se avsnitt 4.2).

Covid-19-patienter

Farmakokinetiken för tocilizumab karakteriserades med användning av en populationsfarmakokinetisk analys av en databas bestående av 380 vuxna covid-19-patienter i studie WA42380 (COVACTA) och studie CA42481 (MARIPOSA) som behandlades med en enstaka infusion av 8 mg/kg tocilizumab eller två infusioner med minst 8 timmars mellanrum. Följande parametrar (predikterat medelvärde ±SD) beräknades för en dos på 8 mg/kg tocilizumab: arean under kurvan över 28 dagar (AUC_{0-28}) = 18 312 (5 184) timmar•µg/ml, koncentration dag 28 (C_{dag28}) = 0,934 (1,93) µg/ml och maximal koncentration (C_{max}) = 154 (34,9) µg/ml. AUC_{0-28}, C_{dag28} och C_{max} efter två doser på 8 mg/kg tocilizumab med 8 timmars mellanrum beräknades också (predikterat medelvärde ±SD): 42 240 (11 520) tim•µg/ml, 8,94 (8,5) µg/ml respektive 296 (64,7) µg/ml.

Distribution

Hos patienter med RA var den centrala distributionsvolymen 3,72 l och den perifera distributionsvolymen 3,35 l, resulterande i en distributionsvolym vid steady-state på 7,07 l.

Hos vuxna patienter med covid-19 var den centrala distributionsvolymen 4,52 l och den perifera distributionsvolymen var 4,23 l, vilket ger en distributionsvolym på 8,75 l.

Eliminering

Efter intravenös dosering genomgår tocilizumab bifasisk eliminering från cirkulationen, en som följer linjärt clearance och en som följer icke-linjärt, koncentrationsberoende clearance. Hos RA-patienter var linjärt clearance 9,5 ml/h. Hos vuxna covid-19-patienter var linjärt clearance 17,6 ml/h hos patienter i kategori 3 på ordinalskalan vid studiestart (OS 3, patienter som behövde kompletterande syrgastillförsel), 22,5 ml/h hos patienter i OS 4 vid studiestart (patienter som behöver högflödesbehandling eller icke-invasiv ventilation), 29 ml/h hos patienter i OS 5 vid studiestart (patienter som behövde mekanisk ventilation) och 35,4 ml/h hos patienter i OS 6 (patienter som behöver extrakorporeal membranoxygenering (ECMO) eller mekanisk ventilation och ytterligare organstöd). Koncentrationsberoende icke-linjärt clearance spelar en stor roll vid låga koncentrationer av tocilizumab. När den icke-linjära clearance-vägen är mättad, vid högre koncentrationer av tocilizumab, bestäms clearance främst av linjärt clearance.

Hos RA-patienter var halveringstiden ($t_{1/2}$) för tocilizumab koncentrationsberoende. Vid steady-state efter en dos på 8 mg/kg var fjärde vecka, minskade den effektiva $t_{1/2}$ med minskande koncentrationer inom ett doseringsintervall från 18 dagar till 6 dagar.

Hos covid-19-patienter låg serumkoncentrationerna under kvantifieringsgränsen, efter i genomsnitt 35 dagar från en intravenös infusion av tocilizumab 8 mg/kg.

Linjäritet

Tocilizumabs farmakokinetiska parametrar förändrades inte över tid. En mer än dosproportionell ökning av AUC och C_{min} observerades för doser på 4 och 8 mg/kg var fjärde vecka. C_{max} ökade dosproportionellt. Vid steady-state var predikterade AUC och C_{min} 3,2 respektive 30 gånger högre vid 8 mg/kg jämfört med 4 mg/kg.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion
Ingen formell studie av effekten av nedsatt njurfunktion på tocilizumabs farmakokinetik har genomförts. De flesta patienterna i den populationsfarmakokinetiska analysen hade normal njurfunktion eller lätt nedsatt njurfunktion. Lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance baserat på Cockcroft-Gault < 80 ml/min och ≥ 50 ml/min) påverkade inte tocilizumabs farmakokinetik.

Nedsatt leverfunktion
Ingen formell studie av effekten av nedsatt leverfunktion på tocilizumabs farmakokinetik har genomförts.

Ålder, kön och etnicitet
Populationsfarmakokinetiska analyser hos vuxna patienter med RA eller covid-19, visade att ålder, kön och etniskt ursprung inte påverkade tocilizumabs farmakokinetik.

Resultat av en populations-PK-analys för covid-19-patienter bekräftade att både kroppsvikt och sjukdomens svårighetsgrad är kovariater som har en märkbar påverkan på tocilizumabs linjära clearance.

Patienter med sJIA:
Farmakokinetiken för tocilizumab bestämdes genom att använda en populationsfarmakokinetisk analys av en databas med 140 patienter med sJIA behandlade med 8 mg/kg intravenöst varannan vecka (patienter med en kroppsvikt ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenöst varannan vecka (patienter med en kroppsvikt < 30 kg), 162 mg subkutant varje vecka (patienter med en kroppsvikt ≥ 30 kg), 162 mg subkutant var tionde dag eller varannan vecka (patienter med en kroppsvikt under 30 kg).

Tabell 11. Predikterat medelvärde ± SD farmakokinetiska parametrar vid steady-state efter intravenös dosering vid sJIA

Farmakokinetiska parametrar av tocilizumab	8 mg/kg varannan vecka ≥ 30 kg	12 mg/kg varannan vecka under 30 kg
C_{max} (µg/ml)	256 ± 60,8	274 ± 63,8
C_{dal} (µg/ml)	69,7 ± 29,1	68,4 ± 30,0
C_{medel} (µg/ml)	119 ± 36,0	123 ± 36,0
Ackumulerat C_{max}	1,42	1,37
Ackumulerat C_{dal}	3,20	3,41
Ackumulerat C_{medel} eller AUCτ *	2,01	1,95

*τ = 2 veckor för intravenös behandling

Efter intravenös dosering uppnåddes ungefär 90 % av steady-state vid vecka 8 för både behandling med 12 mg/kg varannan vecka (kroppsvikt < 30 kg) och 8 mg/kg varannan vecka (kroppsvikt ≥ 30 kg).

Hos patienter med sJIA var den centrala distributionsvolymen 1,87 l och den perifera distributionsvolymen 2,14 l resulterande i en distributionsvolym vid steady-state på 4,01 l. Det linjära clearance, skattat som en parameter i den populationsfarmakokinetiska analysen, var 5,7 ml/tim.

Halveringstiden för tocilizumab hos patienter med sJIA är upp till 16 dagar för de båda kroppsviktsgrupperna (8 mg/kg vid kroppsvikt ≥ 30 kg eller 12 mg/kg för kroppsvikt < 30 kg) vid vecka 12.

Patienter med pJIA:
Farmakokinetiken för tocilizumab hos pJIA patienter karakteriserades genom en populationsfarmakokinetisk analys. Den inkluderade 237 patienter som behandlades med 8 mg/kg intravenöst var fjärde vecka (patienter som vägde ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravenöst var fjärde vecka (patienter som vägde under 30 kg), 162 mg subkutant varannan vecka (patienter som vägde ≥ 30 kg) eller 162 mg subkutant var tredje vecka (patienter som vägde under 30 kg).

Tabell 12. Predikterat medelvärde ± SD farmakokinetiska parametrar vid steady-state efter intravenös dosering vid pJIA

Farmakokinetiska parametrar av tocilizumab	8 mg/kg var fjärde vecka ≥ 30 kg	10 mg/kg var fjärde vecka under 30 kg
C_{max} (µg/ml)	183 ± 42,3	168 ± 24,8
C_{dal} (µg/ml)	6,55 ± 7,93	1,47 ± 2,44
C_{medel} (µg/ml)	42,2 ± 13,4	31,6 ± 7,84
Ackumulerat C_{max}	1,04	1,01
Ackumulerat C_{dal}	2,22	1,43
Ackumulerat C_{medel} eller AUC_{τ} *	1,16	1,05

*τ = 4 veckor för intravenös behandling

Efter intravenös dosering uppnåddes ungefär 90 % av steady-state vid vecka 12 för doseringen 10 mg/kg (kroppsvikt < 30 kg) och vid vecka 16 för doseringen 8 mg/kg (kroppsvikt ≥ 30 kg).

Halveringstiden för tocilizumab hos patienter med pJIA är upp till 16 dagar för de båda viktgrupperna (8 mg/kg för kroppsvikt ≥ 30 kg eller 10 mg/kg för kroppsvikt < 30 kg) vid steady-state under ett doseringsintervall.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Studier avseende karcinogenicitet har inte utförts eftersom IgG1 monoklonala antikroppar inte anses ha egentlig karcinogen potential.

Tillgängliga icke-kliniska data visade effekten av IL-6 på malign progression och apoptosresistens för olika cancertyper. Dessa data tyder inte på någon relevant risk för cancerinitiering och progression under behandling med tocilizumab. Inte heller observerades proliferativa förändringar under en 6 månaders kronisk toxicitetsstudie på cynomolgusapor eller hos IL-6-deficienta möss.

Tillgängliga icke-kliniska data tyder inte på någon effekt på fertilitet under behandling med tocilizumab. Inga effekter på endokrint aktiva organ och reproduktionsorgan observerades i en kronisk toxicitetsstudie på cynomolgusapor. Reproduktionsförmågan påverkades inte hos IL-6-deficienta möss. Tocilizumab som administrerades till cynomolgusapor under tidig dräktighet observerades inte ha någon direkt eller indirekt skadlig effekt på dräktigheten eller embryo-/fosterutvecklingen. Däremot observerades en liten ökning i aborter/embryonal-, fosterdöd vid hög systemisk exponering (> 100 x mänsklig exponering) hos högdosgruppen med 50 mg/kg/dygn jämfört med placebo och andra lågdosgrupper. Trots att IL-6 inte verkar vara en kritisk cytokin för fostertillväxten eller den immunologiska kontrollen mellan moder och foster, kan ett samband med tocilizumab för detta fynd inte uteslutas.

Behandling med en murin analog ledde inte till toxicitet hos juvenila möss. Det förekom ingen försämring i skelettillväxt, immunfunktion och sexuell mognad.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros (E 473)
Polysorbat 80 (E 433)
L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
Argininhydroklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

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

Färdigberedd produkt

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning efter spädning i natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning har påvisats för 48 timmar vid 30 ºC och för upp till 4 dagar i kylskåp vid 2–8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska lösningen som spätts med natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är tillämpad förvaringstid och förhållanden innan administrering användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C–8 °C, såvida spädningen inte har skett i en kontrollerad och validerad aseptisk miljö.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan/injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tocilizumab tillhandahålls i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (butylgummi) som innehåller 4 ml, 10 ml eller 20 ml koncentrat. Förpackningsstorlek om 1 och 4 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för spädning innan administrering

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar före administrering. Endast lösningar som är klara till opalskimrande, färglösa till svagt gula och fria från synliga partiklar ska spädas. Använd en steril nål och spruta vid beredning av tocilizumab.

Patienter med RA och covid-19

Dra under aseptiska förhållanden upp en volym av steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion från en 100 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym tocilizumabkoncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av tocilizumab som behövs (0,4 ml/kg) ska dras upp ur injektionsflaskan och överföras till infusionspåsen om 100 ml. Den totala slutvolymen ska vara 100 ml. För att blanda lösningen, vänd försiktigt infusionspåsen för att undvika skumbildning.

Användning hos pediatrisk population

Patienter med sJIA och pJIA som väger ≥ 30 kg

Dra under aseptiska förhållanden upp en volym av steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion från en 100 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym tocilizumabkoncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av tocilizumab som behövs (**0,4 ml/kg**) ska dras upp ur injektionsflaskan och överföras till infusionspåsen om 100 ml. Den totala slutvolymen ska vara 100 ml. För att blanda lösningen, vänd försiktigt infusionspåsen för att undvika skumbildning.

Patienter med sJIA som väger < 30 kg

Dra under aseptiska förhållanden upp en volym av steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion från en 50 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym tocilizumabkoncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av tocilizumab som behövs (**0,6 ml/kg**) ska dras upp ur injektionsflaskan och överföras till infusionspåsen om 50 ml. Den totala slutvolymen ska vara 50 ml. För att blanda lösningen, vänd försiktigt infusionspåsen för att undvika skumbildning.

Patienter med pJIA som väger < 30 kg

Dra under aseptiska förhållanden upp en volym av steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion från en 50 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym tocilizumabkoncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av tocilizumab som behövs (**0,5 ml/kg**) ska dras upp ur injektionsflaskan och överföras till infusionspåsen om 50 ml. Den totala slutvolymen ska vara 50 ml. För att blanda lösningen, vänd försiktigt infusionspåsen för att undvika skumbildning.

Tocilizumab är endast för engångsbruk.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 juni 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu/.

BILAGA II

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska tillhandahålla ett utbildningspaket för de terapeutiska indikationerna RA, sJIA och, pJIA till alla läkare som förväntas förskriva/använda Tofidence innehållande följande:
- Informationspaket för läkare

- Informationspaket för sjuksköterskor
- Informationspaket för patienter

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste komma överens med den nationella myndigheten om innehåll och format av utbildningsmaterialet, samt en kommunikationsplan (inklusive distributionssätt), innan distribution av utbildningsmaterialet.

Informationspaketet till läkare ska innehålla följande:

- Referens till produktresumén (t.ex. länk till EMA:s hemsida)
- Dosberäkning (RA-, sJIA- och pJIA-patienter), förberedelse för infusion och infusionshastighet
- Risk för allvarliga infektioner
  - Produkten får inte ges till patienter med aktiv eller misstänkt infektion
  - Produkten kan minska tecken och symtom på akut infektion vilket kan försena diagnos
- Risk för hepatotoxicitet
  - Försiktighet bör vidtas när man överväger att påbörja behandling med tocilizumab hos patienter med förhöjda levertransaminaser, ALAT eller ASAT, över 1,5 x ULN. Behandling av patienter med ALAT eller ASAT över 5 x ULN rekommenderas inte.
  - Hos patienter med RA, pJIA och sJIA ska ALAT/ASAT monitoreras var 4:e till 8:e vecka under de första 6 månaderna av behandling och därefter var 12:e vecka. Rekommenderade dosjusteringar, inklusive utsättning av tocilizumab på grund av levertransaminasnivåer, är i linje med produktresumén avsnitt 4.2.
- Risk för gastrointestinala perforationer särskilt hos patienter med tidigare sjukdomshistoria av divertikulit eller sår i tarmen
- Information om hur man rapporterar allvarliga biverkningar
- Informationspaketen för patienter (som ska ges till patienter av sjukvårdspersonal)
- Vägledning till hur man diagnostiserar makrofagaktiveringssyndrom hos patienter med sJIA
- Rekommendationer för avbrytande av dosering hos patienter med sJIA och pJIA

Informationspaketet till sjuksköterskor ska innehålla följande:

- Förebyggande av medicinska fel och infusionsreaktioner
  - Förberedelse för infusion
  - Infusionshastighet
- Monitorering av patienter med avseende på infusionsreaktioner
- Information om hur man rapporterar allvarliga biverkningar

Informationspaketet till patienter ska innehålla följande:

- Bipacksedel (t.ex. länk till EMA:s hemsida)
- Patientkort
  - för att uppmärksamma om risken att få infektioner, som kan bli allvarliga om de inte behandlas. Dessutom kan tidigare infektioner återkomma.
  - för att uppmärksamma om risken att patienter som använder Tofidence kan utveckla komplikationer av divertikulit som kan bli allvarliga om de inte behandlas.
  - för att uppmärksamma om risken för att patienter som använder Tofidence kan utveckla allvarlig leverskada. Patienter kommer att monitoreras för leverfunktionstester. Patienter ska informera sin läkare omedelbart om de upplever tecken eller symtom på levertoxicitet inklusive trötthet, buksmärta och ikterus.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tofidence 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 injektionsflaska innehåller 80 mg tocilizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros, polysorbat 80, L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, argininhydroklorid och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
80 mg/4 ml
1 injektionsflaska med 4 ml
4 injektionsflaskor med 4 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös infusion efter spädning.
Den utspädda produkten ska användas omedelbart.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATS NUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

i.v. infusion

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

80 mg/4 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tofidence 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 injektionsflaska innehåller 200 mg tocilizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros, polysorbat 80, L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, argininhydroklorid och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

200 mg/10 ml
1 injektionsflaska med 10 ml
4 injektionsflaskor med 10 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös infusion efter spädning.
Den utspädda produkten ska användas omedelbart.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATS NUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

i.v. infusion

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

200 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tofidence 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 injektionsflaska innehåller 400 mg tocilizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros, polysorbat 80, L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, argininhydroklorid och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
400 mg/20 ml
1 injektionsflaska med 20 ml
4 injektionsflaskor med 20 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös infusion efter spädning.
Den utspädda produkten ska användas omedelbart.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

i.v. infusion

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

400 mg/20 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Tofidence 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
tocilizumab

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

Tillsammans med denna bipacksedel får du ett speciellt **patientkort** med viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till innan och under behandling med Tofidence 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tofidence är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Tofidence
3. Hur du använder Tofidence
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tofidence ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tofidence är och vad det används för

Tofidence innehåller den aktiva substansen tocilizumab, vilket är ett protein som framställts från särskilda immunceller (monoklonal antikropp), som hämmar effekten av ett särskilt protein (cytokin) som heter interleukin-6. Detta protein deltar i inflammatoriska processer i kroppen och genom att hämma proteinet kan inflammationen i din kropp minskas. Tofidence hjälper till att minska symtom som smärta och svullnad i dina leder och du kan få det lättare att utföra dina dagliga sysslor. Tofidence har visats bromsa de skador på brosk och skelett i lederna som orsakas av sjukdomen, och kan därför förbättra förmågan att genomföra vanliga dagliga aktiviteter.

- **Tofidence används för att behandla vuxna** med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit (RA eller ledgångsreumatism) som är en autoimmun sjukdom, om tidigare behandlingar inte fungerat tillräckligt bra. Tofidence ges vanligtvis i kombination med metotrexat. Om din läkare bedömer att metotrexat är olämpligt för dig kan Tofidence ges ensamt.

- **Tofidence kan också användas för att behandla vuxna** med svår, aktiv och fortskridande reumatoid artrit som inte har behandlats med metotrexat tidigare.

- **Tofidence används för att behandla barn med sJIA.** Tofidence används för barn från 2 års ålder med ***aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)*** som är en inflammatorisk sjukdom vilken orsakar smärta och svullnad i en eller flera leder samt feber och utslag. Tofidence används för att förbättra symtom av sJIA och kan ges i kombination med metotrexat eller ensamt.

- **Tofidence används för att behandla barn med pJIA.** Tofidence används för barn från 2 års ålder med aktiv ***polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)*** som är en inflammatorisk sjukdom

som orsakar smärta och svullnad i en eller flera leder. Tofidence används för att förbättra symtomen av pJIA och kan ges i kombination med metotrexat eller ensamt.

- **Tofidence används för att behandla vuxna** med coronavirussjukdom (covid-19), som får systemiskt kortison och som behöver kompletterande behandling med syrgas eller mekanisk ventilation.

2. Vad du behöver veta innan du använder Tofidence

Använd inte Tofidence
- om du är **allergisk** mot tocilizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en aktiv, svår infektion.

Om något av detta stämmer in på dig ska du tala om det för läkaren eller sjuksköterskan som ger dig infusionen.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Tofidence.

- Om du får en **allergisk reaktion** som t.ex. trånghetskänsla i bröstet, väsande andning, svår yrsel eller svimningskänsla, läppsvullnad eller hudutslag under eller efter infusionen, **kontakta läkare omedelbart**.

- Om du har någon typ av **infektion**, såväl kortvarig som långvarig eller om du ofta drabbas av infektion. **Kontakta genast läkare** om du känner dig dålig. Tofidence kan minska kroppens förmåga att svara på infektioner och kan förvärra en pågående infektion eller öka risken för att få en ny infektion.

- Om du har haft **tuberkulos**, tala med din läkare. Läkaren kommer att kontrollera eventuella tecken och symtom på tuberkulos innan du påbörjar behandling med Tofidence. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktminskning, håglöshet, lätt feber) eller någon annan infektion uppkommer under eller efter behandlingen, kontakta din läkare omedelbart

- Om du tidigare har haft **sår i tarmen** eller **divertikulit** (inflammerade fickbildningar på tarmen)**,** tala med din läkare. Symtomen kan vara buksmärta och oförklarliga förändringar i tarmtömningen och feber.

- Om du har någon **leversjukdom**, tala med din läkare. Innan du använder Tofidence kan läkaren behöva ta ett blodprov för att mäta din leverfunktion.

- **Om du som patient nyligen har vaccinerat dig** (vuxen eller barn), eller planerar att låta vaccinera dig, tala med din läkare. Det rekommenderas att alla patienter, särskilt barn, immuniseras enligt gällande vaccinationsriktlinjer innan Tofidence-behandling påbörjas, såvida inte akut behandling är nödvändig Vissa typer av vacciner bör inte ges under behandling med Tofidence.

- Om du har **cancer**, tala med din läkare. Din läkare behöver bestämma om du då kan behandlas med Tofidence.

- Om du har **riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom** såsom högt blodtryck eller höga kolesterolvärden, tala med din läkare. Dessa faktorer behöver övervakas under din behandling med Tofidence.

- Om du har måttliga till svåra **problem med njurfunktionen** kommer din läkare att övervaka dig.

- Om du har **ihållande huvudvärk**.

Din läkare kommer att ta blodprover innan du får Tofidence och under behandlingens gång, för att fastställa att du inte har för lågt antal vita blodkroppar eller blodplättar eller för höga nivåer av leverenzymer i blodet.

Barn och ungdomar
Tofidence rekommenderas inte till barn yngre än 2 år.

Om ett barn tidigare har haft ***makrofagaktiveringssyndrom*** (en aktivering och okontrollerad ökning av särskilda blodceller), tala med din läkare. Din läkare måste avgöra om de då kan behandlas med Tofidence.

Tofidence innehåller polysorbat
Detta läkemedel innehåller 0,5 mg polysorbate 80 (E 433) per 20 mg/ml tocilizumab. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

Andra läkemedel och Tofidence
Tala om för din läkare om du (eller ditt barn, om barnet är patienten) tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Tofidence kan påverka det sätt som vissa läkemedel verkar på och dosen av dina läkemedel kan behöva justeras. **Tala om för din läkare** om du/ditt barn använder läkemedel som innehåller någon av följande aktiva substanser:

- metylprednisolon, dexametason, används för att minska **inflammation**
- simvastatin eller atorvastatin, används för att minska **kolesterolnivåer**
- kalciumantagonister (t.ex. amlodipin), används för att behandla **högt blodtryck**
- teofyllin, används för att behandla **astma**
- warfarin eller fenprokumon, används som **blodförtunnande medel**
- fenytoin, används för att behandla **epilepsi**
- ciklosporin, används för att **hämma immunsystemet** i samband med organtransplantation
- bensodiazepiner (t.ex. temazepam), används för att **lindra oro.**

På grund av avsaknad av klinisk erfarenhet rekommenderas inte användning av Tofidence tillsammans med andra biologiska läkemedel för behandling av RA, sJIA eller pJIA.

Graviditet, amning och fertilitet
Tofidence ska ej användas under graviditet om inte absolut nödvändigt. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan bli gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under och upp till 3 månader efter behandlingen.

Sluta amma om du ska få Tofidence, och tala med din läkare. Gör ett uppehåll på minst 3 månader efter din sista behandling innan du börjar amma. Det är okänt om Tofidence går över i bröstmjölk.

Tillgänglig information hittills tyder inte på någon påverkan på fertiliteten av denna behandling.

Körförmåga och användning av maskiner
Detta läkemedel kan orsaka yrsel. Om du upplever yrsel ska du inte framföra fordon, cykla eller använda maskiner.

3. Hur du använder Tofidence

Detta är ett läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept från din läkare.

Tofidence kommer att ges till **dig som ett dropp i en ven av en läkare eller sjuksköterska.** De kommer att späda ut lösningen, göra i ordning en intravenös infusion och kontrollera dig under och efter behandlingen.

Vuxna patienter med RA
Den vanliga dosen av Tofidence för vuxna är 8 mg per kg kroppsvikt. Beroende på effekten du får kan din läkare minska dosen till 4 mg/kg och sedan öka till 8 mg/kg igen när det är lämpligt.

Vuxna kommer att få Tofidence en gång var fjärde vecka genom ett dropp in i en ven (intravenös infusion) under 1 timme.

Barn med sJIA (2 år eller äldre)
Den vanliga dosen av Tofidence beror på din vikt.
- Om du väger mindre än 30 kg är dosen **12 mg per kg kroppsvikt**
- Om du väger 30 kg eller mer är dosen **8 mg per kg kroppsvikt**

Dosen beräknas utifrån din kroppsvikt vid varje administreringstillfälle.

Barn med sJIA kommer att få Tofidence varannan vecka genom ett dropp in i en ven (intravenös infusion) under 1 timme.

Barn med pJIA (2 år eller äldre)
Den vanliga dosen av Tofidence beror på din vikt.
- Om du väger mindre än 30 kg är dosen **10 mg per kg kroppsvikt**
- Om du väger 30 kg eller mer är dosen **8 mg per kg kroppsvikt**

Dosen beräknas utifrån din kroppsvikt vid varje administreringstillfälle.

Barn med pJIA kommer att få Tofidence var fjärde vecka genom ett dropp in i en ven (intravenös infusion) under 1 timme.

Patienter med covid-19
Den vanligaste doseringen av Tofidence är **8 mg per kg kroppsvikt**. En andra dos kan behöva ges.

Om du får för stor mängd av Tofidence
Eftersom Tofidence ges av en läkare eller sjuksköterska är det inte troligt att du får för mycket. Om du ändå är orolig, tala med läkaren.

Om du har missat en dos av Tofidence
Eftersom Tofidence ges av en läkare eller sjuksköterska är det inte troligt att du glömmer en dos. Om du ändå är orolig, tala med läkaren eller sjuksköterskan.

Om du slutar att få Tofidence
Du ska inte sluta använda Tofidence utan att först diskutera med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Tofidence orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Biverkningar kan uppstå upp till åtminstone 3 månader efter din senaste Tofidence-dos.

Eventuella allvarliga biverkningar: tala genast med en läkare.
Dessa är vanliga och kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare.

Allergiska reaktioner under eller efter infusion:
- andningssvårigheter, tryck över bröstet, yrsel

- utslag, klåda, nässelutslag, svullnad av läppar, tunga eller ansikte.

Om du upplever något av detta, tala **omedelbart** om det för din läkare.

Tecken på allvarliga infektioner
- feber och frossa
- blåsor i mun eller hud
- magont.

Tecken och symtom på levertoxicitet
Dessa är sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare
- trötthet
- smärta i buken
- gulsot (gulaktig missfärgning av hud och ögon).

Om du upplever något av detta, tala med din läkare **så snart som möjligt**.

Mycket vanliga biverkningar:
Kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare
- infektion i övre luftvägarna med typiska symtom såsom hosta, nästäppa, rinnande näsa, halsont och huvudvärk
- höga blodfetts- (kolesterol-) värden.

Vanliga biverkningar:
Kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare
- lunginflammation (pneumoni)
- bältros (herpes zoster)
- sår på läpparna (oralt herpes simplex), blåsor
- hudinfektion (cellulit) ibland med feber och frossbrytningar
- utslag och klåda, nässelfeber
- allergiska (överkänslighets-) reaktioner
- ögoninfektion (konjunktivit)
- huvudvärk, yrsel, högt blodtryck
- munsår, magont
- vätskeansamling (ödem) i underbenen, viktökning
- hosta, andnöd
- lågt antal vita blodkroppar som uppmätts genom blodprov (neutropeni, leukopeni)
- onormala leverfunktionsvärden (förhöjda transaminaser)
- förhöjt bilirubin som uppmätts genom blodprov
- sänkta nivåer av fibrinogen i blodet (ett protein som är involverat i koagulation).

Mindre vanliga biverkningar:
Kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare
- divertikulit (inflammerade fickbildningar på tarmen som ger feber, illamående, diarré, förstoppning, buksmärta)
- röda och svullna partier i munnen
- höga blodfetter (triglycerider)
- magsår
- njurstenar
- underaktiv sköldkörtel.

Sällsynta biverkningar
Kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare
- Stevens-Johnsons syndrom (hudutslag som kan leda till svåra blåsor och hudavlossning)
- dödliga allergiska reaktioner (anafylaxi [dödlig])
- inflammation i levern (hepatit), gulsot.

Mycket sällsynta biverkningar:
Kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare
- låga blodvärden för vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar visat med blodprover
- leversvikt.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

Barn med sJIA
I allmänhet var biverkningar för patienter med sJIA liknande dem som setts hos vuxna med RA. Några biverkningar sågs mer ofta: inflammation i näsa och svalg, diarré, lägre antal vita blodkroppar och förhöjda leverenzymer.

Barn med pJIA
I allmänhet var biverkningar för patienter med pJIA liknande dem som setts hos vuxna med RA. Några biverkningar sågs mer ofta: inflammation i näsa och svalg, huvudvärk, illamående och lägre antal vita blodkroppar.

5. Hur Tofidence ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatumet som anges på ytterkartongen och på etiketten på injektionsflaskorna efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Information om förvaring och när tocilizumab ska användas när det har spätts ut och är klart för användning finns i avsnittet ”Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal”.

Förvara injektionsflaskan/injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är tocilizumab.
  En injektionsflaska med 4 ml innehåller 80 mg tocilizumab (20 mg/ml).
  En injektionsflaska med 10 ml innehåller 200 mg tocilizumab (20 mg/ml).
  En injektionsflaska med 20 ml innehåller 400 mg tocilizumab (20 mg/ml).

- Övriga innehållsämnen är sackaros (E 473), polysorbat 80 (E 433), L-histidin, L-histidinhydroklorid, argininhydroklorid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Tofidence är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning. Koncentratet är en klar till opalskimrande, färglös till svagt gul lösning.

Tofidence tillhandahålls i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (butylgummi) innehållande 4 ml, 10 ml eller 20 ml koncentrat. Förpackningsstorlekar om 1 och 4 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Tillverkare
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 5307215

Ελλάδα
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +49 61016030

España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France
EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska
STADA Pharm Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +49 61016030

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu/

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Instruktioner för spädning innan administrering
Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar före administrering. Endast lösningar som är klara till opalskimrande, färglösa till svagt gula och fria från synliga partiklar ska spädas. Använd en steril nål och spruta vid beredning av Tofidence.

Patienter med RA och covid-19
Dra under aseptiska förhållanden upp en volym av steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion från en 100 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym Tofidencekoncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av Tofidence som behövs (0,4 ml/kg) ska dras upp ur injektionsflaskan och överföras till infusionspåsen om 100 ml. Den totala slutvolymen ska vara 100 ml. För att blanda lösningen, vänd försiktigt infusionspåsen för att undvika skumbildning.

Användning hos barn

Patienter med sJIA och pJIA som väger ≥ 30 kg
Dra under aseptiska förhållanden upp en volym av steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion från en 100 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym Tofidencekoncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av Tofidence som behövs (**0,4 ml/kg**) ska dras upp ur injektionsflaskan och överföras till infusionspåsen om 100 ml. Den totala slutvolymen ska vara 100 ml. För att blanda lösningen, vänd försiktigt infusionspåsen för att undvika skumbildning.

Patienter med sJIA som väger < 30 kg
Dra under aseptiska förhållanden upp en volym av steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion från en 50 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym Tofidencekoncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av Tofidence som behövs (**0,6 ml/kg**) ska dras upp ur injektionsflaskan och överföras till infusionspåsen om 50 ml. Den totala slutvolymen ska vara 50 ml. För att blanda lösningen, vänd försiktigt infusionspåsen för att undvika skumbildning.

Patienter med pJIA som väger < 30 kg
Dra under aseptiska förhållanden upp en volym av steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion från en 50 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym Tofidencekoncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av Tofidence som behövs (**0,5 ml/kg**) ska dras upp ur injektionsflaskan och överföras till infusionspåsen om 50 ml. Den totala slutvolymen ska vara 50 ml. För att blanda lösningen, vänd försiktigt infusionspåsen för att undvika skumbildning.

Tofidence är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.