

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

Tuyory 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 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 producerad i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-celler) genom rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje 80 mg injektionsflaska innehåller 0,10 mmol (1,76 mg) natrium och 2 mg (0,5 mg/ml) polysorbat 80.

Varje 200 mg injektionsflaska innehåller 0,20 mmol (4,39 mg) natrium och 5 mg (0,5 mg/ml) polysorbat 80.

Varje 400 mg injektionsflaska innehåller 0,39 mmol (8,79 mg) natrium och 10 mg (0,5 mg/ml) polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till opalskimrande, färglös till svagt gul lösning med ett pH på 6,2 – 6,8 och en osmolalitet på 160 – 220 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit (RA)

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

- behandling av svår, aktiv och progressiv RA hos vuxna som inte har behandlats med MTX tidigare.
- behandling av måttlig till svår aktiv 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 (DMARDs) eller tumörnekrosfaktor-(TNF)-hämmare.

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

Tuyory har visats reducera progressionshastigheten av ledskanan mätt med röntgen och förbättra den fysiska funktionen, när det används i kombination med MTX.

Coronavirussjukdom 2019 (covid-19)

Tuyory är indicerat för behandling av covid-19 hos vuxna som får systemiska kortikosteroider och som kräver kompletterande syrgastillförsel eller mekanisk ventilation.

Systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)

Tuyory är indicerat för behandling av aktiv sJIA hos patienter som är 2 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med icke steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAIDs) och systemiska kortikosteroider. Tuyory kan ges som monoterapi (vid intolerans mot MTX eller när behandling med MTX är olämplig) eller i kombination med MTX.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

Tuyory, i kombination med MTX, är indicerat för behandling av 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 MTX. Tuyory kan ges som monoterapi vid intolerans mot MTX eller när fortsatt behandling med MTX är olämplig.

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

Tuyory är indicerat för behandling av kimerisk antigenreceptor (CAR) T-cells-inducerat allvarligt eller livshotande CRS hos vuxna och barn från 2 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Alla patienter som behandlas med Tuyory ska få ett 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 prövningar (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 MTX om lämpligt. Vid ihållande ökning i detta intervall, minska dosen av tocilizumab till 4 mg/kg eller avbryt tocilizumab-doseringen 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 upprepade provtagningar, se avsnitt 4.4).	Avbryt tocilizumab-doseringen tills dess att värdet är < 3 x ULN och följ rekommendationerna ovan för > 1 till 3 x ULN. Vid ihållande ökningar > 3 x ULN, avbryt behandlingen.
> 5 x ULN	Avsluta behandlingen

- 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 $2 \times 10^9/l$.

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

- Lågt antal trombocyter

Laboratorievärde (celler $\times 10^3/\mu l$)	Åtgärd
50 till 100	Avbryt tocilizumab-dosering. När antalet trombocyter > $100 \times 10^3/\mu l$, återuppta behandlingen doseringen med 4 mg/kg och öka till 8 mg/kg efter klinisk bedömning.
< 50	Avsluta behandlingen.

Covid-19-patienter

Den rekommenderade doseringen för behandling av covid-19 är en 60-minuters intravenös engångsinfusion på 8 mg/kg kroppsvikt hos patienter som får systemiska kortikosteroider och som kräver understödande 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:

Laborrietest typ	Laboratorievärde	Åtgärd
Leverenzym	> $10 \times ULN$	Administrering av tocilizumab rekommenderas inte
Absolut neutrofilantal	< $1 \times 10^9/l$	
Trombocytantal	< $50 \times 10^3/\mu l$	

Cytokinfrisättningsyndrom (CRS) (vuxna och barn)

Den rekommenderade doseringen vid behandling av CRS, givet som en 60-minuters intravenös infusion, är 8 mg/kg för patienter som väger 30 kg eller mer, och 12 mg/kg för patienter som väger mindre än 30 kg. Tocilizumab kan ges ensamt eller i kombination med kortikosteroider.

Om ingen klinisk förbättring av tecken och symtom på CRS sker efter den första dosen kan ytterligare upp till 3 doser av tocilizumab administreras. Intervallet mellan på varandra följande doser ska vara minst 8 timmar. Doser som överstiger 800 mg per infusion är inte rekommenderat till patienter med CRS.

Patienter med svår eller livshotande CRS har ofta cytopeni eller förhöjt ALAT eller ASAT på grund av den underliggande maligniteten, tidigare kemoterapi eller CRS.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter > 65 års ålder.

Nedsatt njurfunktion

Det behövs ingen dosjustering hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion. Tocilizumab har inte studerats hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Njurfunktionen hos dessa patienter måste övervakas noggrant.

Nedsatt leverfunktion

Tocilizumab har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Därför går det inte att ge några dosrekommendationer.

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 ska endast baseras på en bestående ändring i patientens vikt.

Säkerhet och effekt av intravenöst tocilizumab hos barn under 2 års ålder har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 dock kan ingen doseringsrekommendation fastställas.

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

- Avvikande leverenzymvärden

Laboratorievärde	Åtgärd
> 1 till 3 × ULN	Justera dosen av samtidigt givet MTX om lämpligt. Vid ihållande ökning i detta intervall, avbryt tocilizumab-doseringen tills ALAT/ASAT har normaliserats.

> 3 × ULN till 5 × ULN	Justera dosen av samtidigt givet MTX om lämpligt. Avbryt tocilizumab-doseringen tills dess att värdet är < 3 x ULN och följ rekommendationerna ovan för > 1 till 3 x ULN.
> 5 × ULN	Avsluta tocilizumab-behandlingen. Beslut om att avsluta behandling 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 × 10 ⁹ /l)	Åtgärd
ANC > 1	Fortsätt dosering.
ANC 0,5 till 1	Avbryt tocilizumab-doseringen När ANC ökar > 1 x 10 ⁹ /l, återuppta behandlingen.
ANC < 0,5	Avsluta tocilizumab-behandlingen Beslut om att avsluta behandling hos patienter med pJIA på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

- Lågt antal trombocyter

Laboratorievärde (celler × 10 ³ /µl)	Åtgärd
50 till 100	Justera dosen av samtidigt givet MTX om lämpligt. Avbryt tocilizumab-dosering. När antalet trombocyter är > 100 x 10 ³ /µl, återuppta tocilizumab-doseringen.
< 50	Avsluta tocilizumab-behandlingen. Beslut om att avsluta behandlingen hos patienter med pJIA 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. Tillgängliga data finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 dock kan ingen doseringsrekommendation fastställas.

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

påverka laboratorievärden vid pJIA, ska beslut om att avsluta tocilizumab-behandling 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 tocilizumab-doseringen tills ALAT/ASAT har normaliserats
> 3 x ULN till 5 x ULN	Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt Avbryt tocilizumab-doseringen tills dess att värdet är < 3 x ULN och följ rekommendationerna ovan för > 1 till 3 x ULN
> 5 x ULN	Avsluta tocilizumab-behandlingen Beslut om att avsluta behandling 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 tocilizumab-doseringen När ANC ökar > 1 x 10 ⁹ /l, återuppta behandlingen
ANC < 0,5	Avsluta tocilizumabbehandling Beslut om att avsluta behandling 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 tocilizumab-dosering När antalet trombocyter är > 100 x 10 ³ / µl, återuppta tocilizumab-doseringen
< 50	Avsluta tocilizumab-behandlingen Beslut om att avsluta behandlingen hos patienter med pJIA på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

Minskning av tocilizumab-dos 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.

CRS

Tocilizumab kan användas hos pediatrika patienter (2 år och äldre) med samma dosering som hos vuxna vid CRS. Se avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt, underavsnittet Cytokinfrisättningsyndrom (CRS) (vuxna och barn).

Administreringsätt

Efter spädning ska detta läkemedel administreras som en intravenös infusion under 1 timme. Om tecken och symtom på en infusionsrelaterad reaktion uppstår, så måste infusionshastigheten sänkas eller stoppas och omedelbart lämplig medicinering/understödjande vård ska ges (se avsnitt 4.4).

Försiktighet bör iaktas för att undvika exponering för DEHP från PVC-infusionspåsar. Använd företrädesvis DEHP-fria PVC, polypropylen (PP) eller polyetylen (PE)-infusionspåsar för att minska potentiella risker.

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

Detta läkemedel 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, pJIA eller CRS som väger < 30 kg

Detta läkemedel 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.

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 spårbarheten av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

RA, pJIA eller sJIA patienter

Infektioner

Allvarliga och ibland dödliga infektioner har rapporterats hos patienter som fått immunosuppressiva medel inklusive tocilizumab (se avsnitt 4.8). Behandling med tocilizumab får inte initieras hos patienter med aktiva infektioner (se avsnitt 4.3). Om patienten utvecklar en allvarlig infektion måste administreringen av tocilizumab avbrytas fram tills dess att infektionen är under kontroll (se avsnitt 4.8). Sjukvårdspersonal bör iaktta försiktighet vid övervägande av behandling med detta läkemedel 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 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 måste 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 (TB)

I likhet med det som rekommenderas för andra biologiska behandlingar, ska patienter med RA, pJIA och sJIA undersökas för latent TB innan behandling med tocilizumab påbörjas. Patienter med latent tuberkulos ska behandlas med antimykobakteriell standardterapi innan behandlingen 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 detta läkemedel.

Viral reaktivering

Viral reaktivering (t.ex. hepatit B virus) har rapporterats vid biologisk behandling av RA. I tocilizumabprövningar 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). Detta läkemedel 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 ska 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 premedicerats med steroider och antihistaminer. Lämplig behandling ska finnas tillgänglig för omedelbar användning i händelse av en anafylaktisk reaktion vid behandling. 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 MTX, kan vara kopplat till ökade nivåer av levertransaminaser och därför bör försiktighet iaktas 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. MTX) 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. Patienter ska uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård om de upplever tecken eller symtom på leverskada.

Försiktighet bör iakttas vid övervägande att inleda behandling 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 upprepade provtagning, ska behandlingen med tocilizumab avbrytas.

Hematologiska avvikelser

Minskning i antal neutrofiler och trombocyter har förekommit efter behandling med 8 mg/kg tocilizumab i kombination med MTX (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 (ANC) under $2 \times 10^9/l$. Försiktighet ska iakttas vid övervägande att inleda behandling med Tocilizumab hos patienter med lågt antal trombocyter (dvs trombocytantal under $100 \times 10^3/\mu l$). Hos patienter med RA, sJIA eller pJIA som får ett ANC < $0,5 \times 10^9/l$ eller ett trombocytantal < $50 \times 10^3/\mu l$ 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 prövningar 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 pJIA eller sJIA 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 total kolesterol, 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, pJIA och sJIA 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 demyeliniserings-rubbningar. 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. Kliniska data är otillräckliga för att bedöma den potentiella incidensen av malignitet efter exponering av tocilizumab. Säkerhetsutvärderingar över lång tid pågår.

Vaccinationer

Levande och försvagade levande vacciner ska inte ges samtidigt med detta läkemedel eftersom klinisk säkerhet inte har fastställts. I en randomiserad öppen prövning kunde vuxna RA-patienter som behandlats med tocilizumab och MTX uppnå ett effektivt svar på både 23-valent pneumokockpolysackarid-

vaccin och tetanustoxidvaccin, som var jämförbart med det svar som sågs hos patienter som enbart behandlas med MTX. Det rekommenderas att alla patienter, särskilt de med pJIA eller sJIA, immuniseras enligt gällande vaccinationsriktlinjer innan -behandling initieras. Intervallet mellan vaccinering med levande vaccin och initiering med behandling ska vara i enlighet med gällande vaccinationsriktlinjer för immunosuppressiva medel.

Kardiovaskulär risk

Patienter med RA har ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar. Riskfaktorer (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi) ska 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, pJIA eller sJIA. Detta läkemedel rekommenderas inte att användas tillsammans med andra biologiska läkemedel.

Covid-19-patienter

- Effekten av detta läkemedel är inte fastställt vid behandling hos patienter med covid-19 som inte har ökade CRP nivåer, se avsnitt 5.1.
- Detta läkemedel 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

Detta läkemedel 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 10⁹ /l eller trombocytantal < 50 x 10³ /µl rekommenderas inte. Neutrofil- och trombocytantal ska monitoreras enligt gällande praxis, se avsnitt 4.2.

Pediatrik population

Patienter med sJIA

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

Natrium

Efter spädning med 0,9 % natrilumkloridlösning innehåller den förberedda infusionslösningen 230,6 mg natrium per maxdos om 800 mg, motsvarande 11,5 % av WHO:s rekommenderade dagliga maxintag på 2 gram natrium för en vuxen person. Detta bör beaktas för patienter som står på en natriumfattig kost.

Polysorbat

Detta läkemedel innehåller 2 mg polysorbat 80 i varje 80 mg injektionsflaska, 5 mg polysorbat 80 i varje 200 mg injektionsflaska och 10 mg polysorbat 80 i varje 400 mg injektionsflaska, vilket

motsvarar 0,5 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Patienters kända allergier ska beaktas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsprövningar har endast utförts på vuxna.

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

Farmakokinetiska populationsanalyser visade inga effekter av MTX, NSAID eller kortikosteroider på tocilizumabs clearance.

Uttrycket av CYP450-leverenzymerna 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-prövningar med humana hepatocytkulturer visade att IL-6 orsakade en reduktion i uttrycket av CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-enzymerna. Tocilizumab normaliserar uttrycket av dessa enzymer.

I en prövning 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 ska patienter som tar läkemedel som är individuellt dosjusterade och som metaboliseras via CYP450 3A4, 1A2 eller 2C9 (t.ex. metylprednisolon, dexametason, (med risk för utsättningsymtom orsakad av orala glukokortikoider), atorvastatin, kalciumhämmare, teofyllin, warfarin, fenpropion, 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 prövning på djur har visat en ökad risk för spontanaborter/embryo-, fosterdöd vid höga doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Tuyory ska inte 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 måste tas om huruvida amning ska avbrytas respektive behandling med Tuyory ska avbrytas/avstås med hänsyn till barnets nytta av att ammas och kvinnans nytta av behandling.

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

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

RA, pJIA, sJIA och CRS

De vanligast rapporterade biverkningarna är övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, huvudvärk, hypertoni och förhöjt ALAT.

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

Covid-19

De vanligast rapporterade biverkningarna är förhöjda levertransaminaser, förstoppning och urinvägsinfektion.

Biverkningar i tabellform

Biverkningar från kliniska prövningar och/eller spontana fallrapporter som rapporterats efter marknadsintroduktionen av tocilizumab, litteraturfall och fall från icke-interventionsprövningsprogram är listade i tabell 1 och i tabell 2 är kategoriserade efter MedDRA organsystem (SOC). Motsvarande frekvenskategori för varje biverkning baseras på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och där frekvensen inte är känd (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Patienter med RA

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

MedDRA Organsystem	Frekvenskategorier med rekommenderade termer				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	Cellulit, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulit		
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, Neutropeni, Hypofibrinogenemi			
Immunsystemet				Anafylaxi (dödlig) ^{1, 2, 3}	
Endokrina systemet			Hypotyreos		
Metabolism och nutrition	Hyperkolesterolemi*		Hypertriglyceridemi		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, Yrsel			
Ögon		Konjunktivit			

Blodkärl		Hypertoni			
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hosta, Dyspné			
Magtarmkanalen		Buksmärta, Sår i munhålan, Gastrit	Stomatit, Magsår		
Lever och gallvägar				Läkemedels- inducerad leverskada, Hepatit, Ikterus	Leversvikt
Hud- och subkutanvävnad		Utslag, Klåda, Urtikaria		Stevens- Johnsons syndrom ³	
Njurar och urinvägar			Njurstens- sjukdom		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället		Perifert ödem, Överkänslig- hetsreaktioner			
Undersökningar		Förhöjda levertransamin aser, Viktökning, Ökning av totalt bilirubin*			

* Inkluderar förhöjda värden uppmätta som en del av rutinmässig monitorering av lab-värden (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 prövningar. Frekvenskategorin uppskattades till den övre gränsen för 95 % konfidensintervall, beräknat på det totala antalet patienter som exponerats för tocilizumab i kliniska prövningar.

Patienter med covid-19

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

Följande biverkningar listade enligt MedDRA:s organsystemklass (SOC) 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 prövningarna ML42528, WA42380 och WA42511.

Tabell 2: Lista över biverkningar¹ identifierade i poolad säkerhetsutvärderbar population från kliniska tocilizumab-prövningar på covid-19 patienter².

MedDRA Organsystem	Föredragna termer och frekvens Vanliga
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion

Metabolism och nutrition	Hypokalemi
Psykiska störningar	Ångest, sömnsvärigheter
Blodkärl	Hypertension
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 prövningarna WA42511, WA42380 och ML42528

Patienter med sJIA eller pJIA

Biverkningar hos patienter med sJIA och pJIA 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 ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$) eller mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$).

Tabell 3: Biverkningar som förekommit i kliniska prövningar hos patienter med sJIA eller pJIA med tocilizumab som monoterapi eller i kombination med MTX.

MedDRA organsystem	Rekommenderad term	Frekvens		
		Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
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				
	Levertransaminasstegring		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

Beskrivning av utvalda biverkningar

RA patienter

Infektioner

I de kontrollerade prövningarna rapporterades under 6 månader 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 prövningarna under 6 månader var frekvensen av allvarliga infektioner vid behandling med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs 5,3 fall per 100 patientårs exponering jämfört med 3,9 fall per 100 patientårs exponering i gruppen med placebo plus DMARD. I monoterapiprövningprövningen 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 MTX.

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 prövningarna 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 behandling rapporterades främst som komplikationer av divertikulit inklusive generaliserad purulent bukhinneinflammation, nedre gastrointestinal perforation, fistlar och abscess.

Infusionsrelaterade reaktioner

I de kontrollerade prövningarna 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 rapporterades inom 24 timmar efter avslutande av en infusion var huvudvärk och hudreaktioner (utslag och klåda). 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 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 prövningarna. 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).

Neutrofiler

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

Trombocyter

I de kontrollerade prövningarna förekom under 6 månader minskning i antal trombocyter under $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ hos 1,7 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs jämfört med < 1 % hos de som fick placebo plus DMARDs. 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 prövningarna.

Mycket sällsynta rapporter om pancytopeni har förekommit efter marknadsintroduktionen.

Förhöjning av levertransaminaser

I de kontrollerade prövningarna observerades under 6 månader 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 MTX och 6,5 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs jämfört med 1,5 % av patienterna som fick placebo plus DMARDs.

Tillägget av potentiella levertoxiska läkemedel (t. ex. MTX) 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 dubbel-blinda 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 prövningarna.

Lipidparametrar

I de kontrollerade prövningarna 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 prövningar fick kvarstående förhöjningar av totalt kolesterol $\geq 6,2$ mmol/l, med 15 % som fick kvarstående förhöjning av LDL till $\geq 4,1$ 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 prövningarna.

Hudreaktioner

Sällsynta fall av Stevens-Johnsons syndrom har rapporterats efter marknadsgodkännandet.

Patienter med covid-19

Infektioner

I den poolade säkerhetsutvärderbara populationen i prövningarna 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 prövningsstart 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 i.v. jämfört med de som fick placebo i de randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade prövningarna. 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).

Pediatrik population

Generellt var biverkningar hos patienter med pJIA och sJIA av liknande slag som de som setts hos patienter med RA, se avsnitt 4.8.

Beskrivning av utvalda biverkningar hos 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. 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 \geq 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 \geq 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 $1 \times 10^9/l$ hos 3,7 % av patienterna.

Trombocyter

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

Förhöjning av levertransaminaser

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden hos den totala pJIA populationen som exponerats för tocilizumab, förekom en ökning av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN hos 3,7 % respektive <1 % av patienterna.

Lipidparametrar

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i prövningen WA19977 med intravenöst tocilizumab förekom hos 3,4 % av patienterna efter prövningsstart 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 behandlingen i prövningen.

Beskrivning av utvalda biverkningar hos patienter med sJIA

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 från placebo 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. 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 placebo-gruppen. 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 tocilizumab-gruppen. En händelse (angioödem) bedömdes som allvarlig och livshotande och patientens behandling i prövningen avslutades.

I den 12 veckor långa kontrollerade fasen uppvisade 16 % av patienterna i tocilizumab-gruppen och 5,4 % av patienterna i placebo-gruppen 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 prövningen.

Neutrofiler

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 veckor långa kontrollerade fasen förekom en minskning i antal neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ hos 7 % av patienterna i tocilizumab-gruppen och ingen minskning i placebo-gruppen.

I den öppna förlängningsfasen förekom en minskning i antal neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ hos 15 % av patienterna i tocilizumab-gruppen.

Trombocyter

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 veckor långa kontrollerade fasen fick 3 % av patienterna i placebo-gruppen och 1 % av patienterna i tocilizumab-gruppen en minskning i antal trombocyter till $\leq 100 \times 10^3/\mu l$.

I den öppna förlängningsfasen förekom minskning i trombocytantal till under $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ hos 3 % av patienterna i tocilizumab-gruppen 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 5 % respektive 3 % av patienterna i tocilizumab-gruppen och hos 0 % i placebo-gruppen.

I den öppna förlängningsfasen förekom förhöjning av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 12 % respektive 4 % av patienterna i tocilizumab-gruppen.

Immunoglobulin G

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

Lipidparametrar

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 veckor långa kontrollerade fasen (prövning WA18221) förekom hos 13,4 % av patienterna efter prövningsstart en ökning av LDL-kolesterolvärdet till $\geq 130 \text{ mg/dl}$ och hos 33,3 % av patienterna en ökning av totalt kolesterolvärde till $\geq 200 \text{ mg/dl}$ någon gång under studiebehandlingen.

I den öppna förlängningsfasen (prövning WA18221) förekom hos 13,2 % av patienterna efter prövningsstart en ökning av LDL-kolesterolvärdet till $\geq 130 \text{ mg/dl}$ och hos 27,7 % av patienterna en ökning av totalt kolesterolvärde till $\geq 200 \text{ mg/dl}$ någon gång under behandlingen i prövningen.

Patienter med CRS

Säkerheten av tocilizumab vid CRS har utvärderats i en retrospektiv analys av data från kliniska prövningar där 51 patienter behandlades med 8 mg/kg (12 mg/kg för patienter som väger under 30 kg) intravenöst tocilizumab, med eller utan tillägg av högdos kortikosteroider vid allvarlig eller livshotande CAR T-cellsinducerad CRS. En median på 1 dos tocilizumab (intervall, 1-4 doser) administrerades.

Immunogenicitet

Anti-tocilizumab-antikroppar kan utvecklas under behandling med tocilizumab. Korrelation mellan antikropsutveckling 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 Överdoser

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.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Tuyory 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 (mIL-6R och sIL-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 prövningar 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. Reumatoid artritis 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 multicenterprövningar. Prövningarna 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 prövning I administrerades tocilizumab intravenöst var fjärde vecka som monoterapi. I prövningarna II, III och V administrerades tocilizumab intravenöst var fjärde vecka i kombination med MTX eller placebo i kombination med MTX. I prövning IV administrerades tocilizumab intravenöst var fjärde vecka i kombination med andra DMARDs, eller placebo i kombination med andra DMARDs. Det primära effektmåttet för samtliga fem prövningar var andelen patienter som uppnådde ACR 20 i vecka 24.

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

Prövning II, en två-års prövning med planerade analyser i vecka 24, vecka 52 och vecka 104, utvärderade 1 196 patienter som hade otillräcklig klinisk effekt av MTX. 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 MTX-doser (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 genomförde prövningen som ursprungligen randomiserats till placebo + MTX 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 effektmåten i vecka 52 och 104 var prevention av ledskada och förbättring av fysisk funktion.

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

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

Prövning 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 MTX-doser (10 mg till 25 mg varje vecka).

Kliniskt svar

I alla prövningar 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 prövning I visade 8 mg/kg tocilizumab överlägsenhet (superiority) mot MTX, 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 långtidsuppföljningsprövningarna 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 MTX eller andra DMARDs i alla prövningar.

Patienter i prövningarna 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 tocilizumab-behandlade 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 prövning 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 prövningarna 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-/MTX-/DMARD-kontrollerade prövningar (% patienter)

	Prövning I AMBITION		Prövning II LITHE		Prövning III OPTION		Prövning IV TOWARD		Prövning 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 %						

- ACR - American College of Rheumatology (ACR) criteria
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 MTX nådde 14 % av patienterna stor klinisk effekt (bibehållande av ACR 70-respons i minst 24 veckor).

Röntgenologisk respons

I prövning II hos patienter med ett otillräckligt svar av MTX 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 prövning II, bibehölls progressionshämningen av strukturell ledskada hos patienter som fick tocilizumab och MTX 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 MTX ($p < 0.0001$) jämfört med patienter som randomiserades till placebo plus MTX.

Tabell 5. Röntgenologiska medelförändringar över 52 veckor i prövning 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 MTX 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 MTX ($n=290$) ($p \leq 0,001$). 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 DMARDs. I den öppna uppföljningsfasen av prövning 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 8mg/kg plus MTX jämfört med -0.39 i gruppen med placebo plus MTX. Den genomsnittliga ändringen i HAQ-DI kvarstod vid vecka 104 i gruppen som fick tocilizumab 8mg/kg plus MTX (-0.61).

Hemoglobinnivåer

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

Tocilizumab jämfört med adalimumab i monoterapi

Prövning VI (WA19924), en 24 veckors dubbelblind prövning som jämförde tocilizumab i monoterapi med adalimumab i monoterapi, utvärderade 326 patienter med RA vilka var intoleranta mot MTX eller hos vilka fortsatt behandling med MTX ansågs olämplig (inklusive otillräckligt svar på MTX). Patienter i tocilizumab-gruppen erhöll en intravenös infusion av tocilizumab (8 mg/kg) var fjärde vecka och en subkutan injektion med placebo varannan vecka. Patienter i adalimumab-gruppen 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: Effekteresultat för prövning VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) n = 162	TCZ + Placebo (SC) n = 163	p-värde^(a)

Primär effektparameter – Medelförändring från provningsstart 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.

IV = intravenös

SC = subkutan

TCZ = tocilizumab

ADA = adalimumab

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 tocilizumab-gruppen 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 tocilizumab-gruppen (48 % mot 42 %) utan någon skillnad i förekomsten av allvarliga infektioner (3,1 %). Båda behandlingarna i prövningen 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 adalimumab-gruppen upplevde ett minskat antal neutrofiler av CTC grad 3 eller 4. Elva (6,8 %) patienter i tocilizumab-gruppen och fem (3,1 %) patienter i adalimumab-gruppen upplevde ökning av ALAT av CTC grad 2 eller högre. Den genomsnittliga LDL-ökning från provningsstart var 0,64 mmol/l (25 mg/dl) för patienter i tocilizumab-gruppen och 0,19 mmol/l (7 mg/dL) för patienter i adalimumab-gruppen. Säkerheten som observerats i tocilizumab-gruppen 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 MTX

Prövning VII (WA19926), en två-års prövning med planerad primär analys vecka 52, utvärderade 1 162 vuxna patienter med måttlig till svår aktiv tidig RA och som inte tidigare behandlats med MTX (genomsnittlig sjukdomsduration ≤ 6 månader). Ungefär 20 % av patienterna hade tidigare fått behandling med andra DMARD än MTX. Denna prövning utvärderade behandlingseffekten av 4 eller 8 mg/kg tocilizumab administrerad intravenöst var fjärde vecka i kombination med MTX, 8 mg/kg tocilizumab administrerad intravenöst i monoterapi och MTX 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 MTX och patienterna som fick tocilizumab i monoterapi uppnådde det primära effektmåttet jämfört med dem som fick MTX i monoterapi. Gruppen som fick 8 mg/kg tocilizumab plus MTX uppvisade också statistiskt signifikanta resultat för de huvudsakliga sekundära effektmåten. Numeriskt högre respons observerades i gruppen som fick 8 mg/kg tocilizumab i monoterapi jämfört med gruppen som fick MTX i monoterapi för alla sekundära effektmått, inklusive röntgenologiska effektmått. I denna prövning analyserades även ACR/EULAR Boolean remission och SDAI remission som fördefinierade explorativa effektmått, där högre respons observerades i tocilizumab-grupperna. Resultaten från prövning VII visas i tabell 7.

Tabell 7. Effekter resultat för prövning VII (WA19926); patienter med tidig RA och som inte tidigare behandlats med MTX

	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo n = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX n = 288	Placebo + MTX n = 287	
Primärt effektmått					
DAS28 Remission					
Vecka 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Huvudsakliga sekundära effektmått					
DAS 28 remission					
Vecka 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
Vecka 24	ACR 20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR 50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR 70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
Vecka 52	ACR 20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR 50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR 70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (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)

TCZ – tocilizumab

MTX – metotrexat

ACR - American College of Rheumatology (ACR) criteria

Samtliga effektresultat i jämförelse med placebo + MTX. *** $p \leq 0,0001$; ** $p < 0,001$; * $p < 0,05$;

‡ p -värde $< 0,05$ jämfört med placebo + MTX, 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 gruppövning på sjukhusinlagda vuxna diagnostiserade med covid-19

RECOVERY var en stor, randomiserad, kontrollerad, öppen, multicenterplattformsprövning 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 prövningen 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 2022 patienter som fick tocilizumab + standardvård och 2 094 patienter som enbart fick standardvård. Demografi och sjukdomskaraktäristika i ITT population var vid prövningsstart 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 prövningsstart 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 prövningsstart var 0,79 (95 % KI: 0,70 till 0,89), och för den förspecificerade subgruppen som inte fick systemiska kortikosteroider vid prövningsstart 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 prövningsstart 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 med sJIA

Klinisk effekt

Effekten av tocilizumab för behandling av aktiv sJIA bedömdes i en 12 veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, prövning med två parallella prövningsgrupper. Inkluderade patienter i prövningen 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 (MAS) har inte undersökts. Patienter (behandlade med eller utan MTX) randomiserades (tocilizumab:placebo = 2:1) till en av två behandlingsgrupper. 75 patienter fick tocilizumab-infusioner varannan vecka, antingen 8 mg/kg för patienter ≥ 30 kg eller 12 mg/kg för patienter < 30 kg, och 37 patienter fick placebo-infusioner 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 $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ under de föregående 7 dagarna). Åttiofem procent (64/75) av tocilizumab-behandlade patienter och 24,3 % (9/37) placebo-behandlade 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 tocilizumab-behandlade patienterna var 85 % av dem som hade feber på grund av sJIA vid prövningstart feberfria (ingen temperaturmätning $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ under de föregående 14 dagarna) vid vecka 12 jämfört med 21 % av placebo-patienterna ($p < 0,0001$).

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

Uttrappning av kortikosteroider

Patienter som uppnådde en JIA ACR70-respons tilläts minska kortikosteroid-dosen. Sjutton (24 %) patienter behandlade med tocilizumab jämfört med 1 (3 %) placebo-patient kunde minska sin kortikosteroid-dos 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 $\geq 0,13$) signifikant högre än bland placebo-behandlade patienter, 77 % jämfört med 19 % ($p < 0,0001$).

Laboratorieparametrar

Femtio av sjuttiofem (67 %) av de tocilizumab-behandlade patienterna hade ett ursprungligt hemoglobin $< \text{LLN}$. Fyrtio (80 %) av dessa patienter hade en ökning av sitt hemoglobin till inom

normalintervallet vid vecka 12, jämfört med 2 av 29 (7 %) av placebo-behandlade patienter med ursprungligt hemoglobin < LLN (p<0,0001).

Pediatrisk population med pJIA

Klinisk effekt

Effekten av tocilizumab bedömdes i en tredelad prövning, 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 I erhöill 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 prövningen och uppnådde minst ett JIA ACR30-respons vid vecka 16 jämfört med prövningsstart fick gå in i den blindade utsättningsperioden (del II) av prövningen. I del II av prövningen randomiserades patienterna till tocilizumab (samma dos som i del I) eller placebo i förhållandet 1:1 och stratifierades genom samtidig användning av MTX och kortikosteroider. Varje patient fortsatte i del II av prövningen 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 prövningsstart. 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 prövningsstart (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 prövningsstart 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 - prövningsdel II)

Biologisk behandling	Placebo		Alla TCZ	
	Ja (n = 23)	Nej (n = 58)	Ja (n = 27)	Nej (n = 55)
JIA ACR 30-skov	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR 30-respons	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ACR 50-respons	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR 70-respons	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR 90-respons	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

TCZ = tocilizumab

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

CRS

Effekten av tocilizumab vid behandling av CRS utvärderades i en retrospektiv analys av data från kliniska prövningar med CAR T-cellerterapi (tisagenlecleucel och axicabtagene ciloleucel) för hematologiska maligniteter. Patienter som kunde utvärderas hade behandlats med tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg för patienter <30 kg) med eller utan tillägg av högdos kortikosteroider för svår eller livshotande CRS; endast den första episoden av CRS inkluderades i analysen. Effektpopulationen för tisagenlecleucel-kohorten inkluderade 28 män och 23 kvinnor (totalt 51 patienter) med medianålder 17 år (intervall 3–68 år). Mediantiden från start av CRS till första dosen av tocilizumab var 3 dagar (intervall 0–18 dagar). Återhämtning från CRS definierades som frånvaro av feber och vasopressorer i minst 24 timmar. Patienter ansågs vara responders om CRS upphörde inom 14 dagar efter den första dosen tocilizumab, om inte mer än 2 doser behövdes och inga andra läkemedel än tocilizumab och kortikosteroider användes vid behandlingen. Trettio patienter (76,5 %; 95 % KI: 62,5 % -87,2 %) uppnådde en respons. I en oberoende kohort med 15 patienter (intervall: 9–75 år) med axicabtagene ciloleucel-inducerad CRS svarade 53 %.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har frångått kravet om att resultaten från prövningar med tocilizumab i alla undergrupper av pediatrik population vid behandling av cytokinfrisättningssyndrom associerad med CAR T-cellbehandling ska skickas in.

Covid-19

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 \pm SD) beräknades för en dos på 8 mg/kg tocilizumab givet var fjärde vecka: steady-state area under kurva (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, dalkoncentration (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ och maximal koncentration (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Ackumulationsration för AUC och C_{\max} var små, 1,32 respektive 1,09. Ackumulationsratiet 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 (\pm SD) steady-state AUC, C_{\min} och C_{\max} för tocilizumab $50\,000 \pm 16\,800$ $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ respektive $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g}/\text{ml}$, 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 prövning WA42380 (COVACTA) och prövning 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 \pm SD) beräknades för en dos på 8 mg/kg tocilizumab: arean under kurvan över 28 dagar (AUC_{0-28}) = $18\,312$ ($5\,184$) timmar $\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$, koncentration dag 28 ($C_{\text{dag}28}$) = $0,934$ ($1,93$) $\mu\text{g}/\text{ml}$ och maximal koncentration (C_{\max}) = 154 ($34,9$) $\mu\text{g}/\text{ml}$. AUC_{0-28} , $C_{\text{dag}28}$ och C_{\max} efter två doser på 8 mg/kg tocilizumab med 8 timmars mellanrum beräknades också (predikterat medelvärde \pm SD): $42\,240$ ($11\,520$) tim $\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$, $8,94$ ($8,5$) $\mu\text{g}/\text{ml}$ respektive 296 ($64,7$) $\mu\text{g}/\text{ml}$.

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 prövningsstart (OS 3, patienter som behövde kompletterande syrgastillförsel), 22,5 ml/h hos patienter i OS 4 vid prövningsstart (patienter som behöver högflödesbehandling eller icke-invasiv ventilation), 29 ml/h hos patienter i OS 5 vid prövningsstart (patienter som behövde mekanisk ventilation) och 35,4 ml/h hos patienter i OS 6 (patienter som behöver extrakorporeal membranoxygnering (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 intravenösinfusion av tocilizumab på 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 prövning 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 prövning 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 \pm 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} ($\mu\text{g/ml}$)	256 \pm 60,8	274 \pm 63,8
C_{dal} ($\mu\text{g/ml}$)	69,7 \pm 29,1	68,4 \pm 30,0
C_{medel} ($\mu\text{g/ml}$)	119 \pm 36,0	123 \pm 36,0
Ackumulerat C_{\max}	1,42	1,37
Ackumulerat C_{dal}	3,20	3,41
Ackumulerat C_{medel} eller AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* $\tau = 2$ 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 kroppsviktsggrupperna (8 mg/kg vid kroppsvikt \geq 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 \geq 30 kg), 10 mg/kg intravenöst var fjärde vecka (patienter som vägde under 30 kg), 162 mg subkutant varannan vecka (patienter som vägde \geq 30 kg) eller 162 mg subkutant var tredje vecka (patienter som vägde under 30 kg).

Tabell 12. Predikerat medelvärde \pm SD farmakokinetiska parametrar vid steady-state efter intravenös dosering vid pJIA

Farmakokinetiska parametrar av tocilizumab	8 mg/kg var fjärde vecka \geq 30 kg	10 mg/kg var fjärde vecka under 30 kg
C_{max} (μ g/ml)	183 \pm 42,3	168 \pm 24,8
C_{dal} (μ g/ml)	6,55 \pm 7,93	1,47 \pm 2,44
C_{medel} (μ g/ml)	42,2 \pm 13,4	31,6 \pm 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 \geq 30 kg).

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse prövningar avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Prövningar 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 toxicitetsprövning 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 toxicitetsprövning 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
Polysorbat 80 (E 433)
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Fosforsyra, koncentrerad (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
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

Oppnad injektionsflaska

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

Färdigberedd produkt

Efter spädning är den utspädda infusionslösningen fysikaliskt och kemiskt stabil i natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion. Det kan förvaras i 50 timmar vid 30°C och upp till 4 veckor i kylskåp vid 2°C - 8°C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den utspädda infusionslösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är tillämplig 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(-orna) i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar efter spädning av produkten, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tuyory 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 läkemedlet.

För infusionsadministrering ska endast polyvinylklorid (PVC), polypropen (PP) eller polyeten (PE) infusionspåsar användas.

Vuxna patienter med RA, CRS (≥ 30 kg) 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 av koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av tocilizumab som behövs (0,4 ml/kg) ska dras upp ur injektionsflaskan och överförs till infusionspåsen om 100 ml. Den totala slutvolymen ska vara 100 ml. För att blanda lösningen, vänd försiktigt infusionspåsen för att undvika skumbildning.

Pediatrik population

Patienter med sJIA, pJIA och CRS som väger ≥ 30 kg

Dra under aseptiska förhållanden upp en volym av steril, pyrogenfri natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för injektion från en 100 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym tocilizumab koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av tocilizumab som behövs (**0,4 ml/kg**) ska dras upp ur injektionsflaskan och överförs 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 och CRS 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 tocilizumab koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av tocilizumab som behövs (**0,6 ml/kg**) ska dras upp ur injektionsflaskan och överförs 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 tocilizumab koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av tocilizumab som behövs (**0,5 ml/kg**) ska dras upp ur injektionsflaskan och överförs till infusionspåsen om 50 ml. Den totala slutvolymen ska vara 50 ml. För att blanda lösningen, vänd försiktigt infusionspåsen för att undvika skumbildning.

Tuyory är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2022/001
EU/1/26/2022/002
EU/1/26/2022/003
EU/1/26/2022/004

EU/1/26/2022/005

EU/1/26/2022/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

▼ 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

Tuyory 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 162 mg tocilizumab i 0,9 ml lösning.

Tocilizumab är en rekombinant humaniserad, anti-human monoklonal antikropp av immunoglobulin G1- (IgG1) subgruppen.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 162 mg/0,9 ml spruta innehåller 0,27 mg (0,3 mg/ml) polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion) i förfylld spruta.

Färglös till svagt gul lösning med ett pH på 5,8 – 6,2 och en osmolalitet på 240 – 360 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit (RA)

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

- behandling av svår, aktiv och progressiv RA hos vuxna som inte har behandlats med MTX tidigare.
- behandling av måttlig till svår aktiv 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 (DMARDs) eller tumörnekrosfaktor-(TNF)-hämmare.

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

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

Systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)

Tuyory är indicerat för behandling av aktiv sJIA hos patienter som är 1 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med icke steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAIDs) och systemiska kortikosteroider. Tuyory kan ges som monoterapi (vid intolerans mot MTX eller när behandling med MTX är olämplig) eller i kombination med MTX.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

Tuyory, i kombination med MTX, är indicerat för behandling av 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 MTX. Tuyory kan ges som monoterapi vid intolerans mot MTX eller när fortsatt behandling med MTX är olämplig.

Jättecellsartrit, Giant cell arteritis (GCA)

Tuyory är indicerat för behandling av jättecellsartrit GCA hos vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Subkutan beredning av tocilizumab administreras med en PFS + NSD (förfylld spruta med säkerhetskyddsförsedd nål) för engångsbruk. Behandling ska initieras av sjukvårdspersonal med erfarenhet av att diagnostisera och behandla RA, sJIA, pJIA och/eller GCA. Första injektionen ska ges i närvaro av kvalificerad sjukvårdspersonal. En patient eller förälder/vårdnadshavare kan injicera läkemedlet, men endast om läkaren bedömer att det är lämpligt och patienten eller förälder/vårdnadshavare godkänner medicinsk uppföljning efter behov och har utbildats i korrekt injektionsteknik.

Patienter som övergår från intravenös tocilizumab till subkutan administrering bör ta sin första subkutana dos vid tidpunkten för nästa schemalagda intravenösa dos i närvaro av kvalificerad sjukvårdspersonal.

Alla patienter som behandlas med Tuyory ska få ett patientkort.

Patientens eller patientens föräldrars/vårdnadshavares förmåga att injicera subkutant Tuyory hemma bör bedömas. Patienten eller patientens föräldrar/vårdnadshavare ska instrueras att informera sjukvårdspersonal innan administrering av nästa dos om de upplever symptom på en allergisk reaktion. Patienter bör omedelbart söka akutvård om de utvecklar symptom på allvarliga allergiska reaktioner (se avsnitt 4.4).

Dosering

Patienter med RA

Den rekommenderade doseringen är en subkutan dos på 162 mg en gång per vecka.

Data avseende patienter som byter från tocilizumab intravenös formulering till tocilizumab subkutan formulering med fast dos är begränsad. Doseringsintervallet på en gång i veckan bör följas.

Patienter som byter från intravenös till subkutan formulering bör ta sin första subkutana dos vid tidpunkten för nästa schemalagda intravenösa dos i närvaro av kvalificerad sjukvårdspersonal.

Patienter med GCA

Den rekommenderade doseringen är en subkutan dos på 162 mg en gång per vecka i kombination med uttrappande dos av glukokortikoider. Läkemedlet kan ges ensamt efter avslutad behandling med

glukokortikoider. Tocilizumab i monoterapi bör inte användas vid behandling av akuta skov (se avsnitt 4.4).

Baserat på den kroniska karaktären av GCA bör behandling längre än 52 veckor styras av sjukdomsaktivitet, läkares bedömning och patientens önskan.

Patienter med RA och GCA

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

- Onormala leverenzymvärden

Laboratorievärde	Åtgärd
> 1 till 3 x ULN (övre gräns för normalvärde)	Dosjustera samtidigt givet DMARDs (RA) eller immunomodulerande läkemedel (GCA) om lämpligt. Vid ihållande ökning i detta intervall, öka doseringsintervallet av tocilizumab till en injektion varannan vecka eller avbryt tocilizumab-doseringen tills alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) har normaliserats. Återuppta veckovis eller varannan veckas behandling efter klinisk bedömning.
> 3 till 5 x ULN	Avbryt behandlingsdosering till dess att värdet är < 3 x ULN och följ rekommendationerna ovan för > 1 till 3 x ULN. Vid ihållande ökning > 3 x ULN (bekräftat med upprepad provtagning, se avsnitt 4.4) avsluta behandlingen.
> 5 x ULN	Avsluta behandlingen.

- Lågt absolut antal neutrofiler (ANC)

Hos patienter som inte tidigare behandlats med tocilizumab rekommenderas inte initiering hos patienter med ett ANC under $2 \times 10^9/l$.

Laboratorievärde (celler $\times 10^9/l$)	Åtgärd
ANC > 1	Fortsätt dosering.
ANC 0,5 till 1	Avbryt tocilizumab-dosering. När ANC ökar > $1 \times 10^9/l$, återuppta behandlingsdoseringen varannan vecka och öka till veckodosering efter klinisk bedömning.
ANC < 0.5	Avsluta behandlingen.

- Lågt antal trombocyter

Laboratorievärde (celler $\times 10^3/\mu l$)	Åtgärd

50 till 100	Avbryt tocilizumab-dosering. När antalet trombocyter > 100 x 10 ³ /µl, återuppta behandlingsdoserings- doserings varannan vecka och öka till veckodosering efter klinisk bedömning.
< 50	Avsluta behandlingen.

Patienter med RA och GCA

Glömd dos

Om en patient glömmet en veckovis schemalagd subkutan injektion av tocilizumab bör han/hon instrueras att ta nästa dos på nästa schemalagda dag. Om en patient glömmet en subkutan injektion av tocilizumab som är schemalagd att tas varannan vecka, inom 7 dagar efter den schemalagda dosen, bör han/hon instrueras att ta den glömda dosen omedelbart och nästa dos på nästa schemalagda dag.

Särskilda patientgrupper

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av tocilizumab subkutan formulering har inte fastställts hos barn under 1 år. Inga data finns tillgängliga.

En ändring av dosen bör endast baseras på en bestående ändring i patientens vikt. Tocilizumab kan användas ensamt eller i kombination med MTX.

Patienter med sJIA

Den rekommenderade doseringen hos patienter äldre än 1 år är en subkutan dos på 162 mg en gång varje vecka för patienter som väger 30 kg eller mer och en subkutan dos på 162 mg en gång varannan vecka för patienter som väger mindre än 30 kg.

Patienter måste ha en kroppsvikt på minst 10 kg när tocilizumab ges subkutant.

Patienter med pJIA

Den rekommenderade doseringen hos patienter äldre än 2 år är en subkutan dos på 162 mg varannan vecka för patienter som väger 30 kg eller mer och en subkutan dos på 162 mg en gång var tredje vecka för patienter som väger mindre än 30 kg.

Patienter med sJIA och pJIA

Dosjustering på grund av avvikande laborativvärden

Om lämpligt bör dosering av samtidigt administrerat MTX och/eller andra läkemedel justeras eller avbrytas och tocilizumab-doseringen avbrytas tills den kliniska situationen har utvärderats. Eftersom det kan finnas många samtida sjukdomstillstånd som kan påverka laborativvärden vid sJIA eller

pJIA, bör beslut om att avsluta tocilizumab-behandling på grund av onormala laboratorievärden baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

- Onormala leverenzymvärden

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

- Lågt absolut antal neutrofiler (ANC)

Laboratorievärde (celler × 10 ⁹ /l)	Åtgärd
ANC > 1	Fortsätt dosering.
ANC 0,5 till 1	Avbryt tocilizumab-doseringen. När ANC ökar > 1 x 10 ⁹ /l, återuppta behandlingen.
ANC < 0.5	Avsluta tocilizumab. Beslut om att avsluta behandlingen hos patienter med sJIA eller pJIA på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

- Lågt antal trombocyter

Laboratorievärde (celler × 10 ³ /µl)	Åtgärd
50 till 100	Justera dosen av samtidigt givet MTX om lämpligt. Avbryt tocilizumab-dosering. När antalet trombocyter > 100 x 10 ³ /µl, återuppta behandlingen.
< 50	Avsluta tocilizumab. Beslut om att avsluta behandlingen hos patienter med sJIA eller pJIA på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

Minskning av doseringsfrekvensen av tocilizumab på grund av onormala laboratorievärden har inte studerats hos patienter med sJIA eller pJIA.

Säkerhet och effekt av subkutan tocilizumab hos barn med andra tillstånd än sJIA eller pJIA har inte fastställts.

Tillgängliga data från den intravenösa formuleringen tyder på att klinisk förbättring observeras inom 12 veckor efter behandling med tocilizumab inleds. Fortsatt behandling ska noggrant övervägas hos en patient som inte uppvisar någon förbättring inom denna tidsram.

Glömd dos

Om en sJIA-patient glömmet en subkutan veckodos med tocilizumab inom 7 dagar efter den schemalagda dosen ska han/hon instrueras att ta den glömda dosen vid nästa schemalagda dag. Om en patient glömmet en subkutan dos med tocilizumab som tas varannan vecka inom 7 dagar efter den schemalagda dosen, ska han/hon instrueras att ta den glömda dosen omedelbart och nästa dos på nästa schemalagda dag.

Om en pJIA-patient glömmet en subkutan dos inom 7 dagar efter den schemalagda dosen ska han/hon instrueras att ta den glömda dosen omedelbart och nästa dos på nästa schemalagda dag. Om en patient glömmet en subkutan dos av tocilizumab med mer än 7 dagar efter den schemalagda dosen eller är osäker på när tocilizumab-dosen ska tas, bör han/hon kontakta läkare eller apotekspersonal.

Administreringssätt

Läkemedlet är avsedd för subkutan användning.

Efter adekvat träning i injektionsteknik kan patienter själva injicera läkemedlet om deras läkare bedömer att detta är lämpligt. Det totala innehållet (0,9 ml) av den förfyllda sprutan ska administreras som subkutan injektion. Rekommenderade injektionsställen (mage, lår och överarm) bör alterneras och injektioner ska aldrig ges i leverfläckar, ärr eller områden där huden är öm, har blåmärken, är röd, hård eller skadad.

Den förfyllda sprutan får inte skakas.

Omfattande instruktioner för administrering av Tuyory förfylld spruta finns i bipacksedeln, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

Aktiva, svåra infektioner (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Tuyory subkutan läkemedelsform är inte avsedd för intravenös administrering.

Tuyory subkutan läkemedelsform är inte avsedd att ges till barn med sJIA som väger mindre än 10 kg.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Alla indikationer

Infektioner

Allvarliga och ibland dödliga infektioner har rapporterats hos patienter som fått immunosuppressiva medel inklusive tocilizumab (se avsnitt 4.8). 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 dess att infektionen är under kontroll (se avsnitt 4.8). Sjukvårdspersonal bör iaktta försiktighet vid övervägande av behandling med detta läkemedel 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 immunosuppressiva läkemedel som tocilizumab, rekommenderas regelbunden övervakning för att tidigt upptäcka allvarliga infektioner eftersom tecken och symtom på akut inflammation kan försvagas, på grund av en minskning av akutfasreaktanter. 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 (vilket inkluderar 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 alla patienter med undersökas för latent tuberkulosinfektion innan behandling med tocilizumab påbörjas. Patienter med latent tuberkulos ska behandlas med antimykobakteriell standardterapi innan behandlingen inleds. Förskrivare påminns om risken för falskt negativa resultat för tuberkulinhud och interferon-gammablod TB tester, speciellt svårt sjuka eller immunosupprimerade patienter.

Patienter med sJIA och pJIA och deras föräldrar/vårdnadshavare bör rådask att söka medicinsk rådgivning om tecken eller symtom (t.ex. ihållande hosta, avmagring/viktminskning, subfebrilitet) på tuberkulos uppstår under eller efter behandling med läkemedlet.

Viral reaktivering

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

Komplikationer av divertikulit

Händelser av tarmperforationer som komplikationer av divertikulit har rapporterats som mindre vanligt förekommande hos patienter som behandlas med tocilizumab (se avsnitt 4.8). Detta läkemedel 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 ska omedelbart utredas för tidig identifiering av divertikulit som kan vara kopplat med gastrointestinal perforation.

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats i samband med tocilizumab (se avsnitt 4.8). Sådana reaktioner kan vara allvarligare och potentiellt dödliga hos patienter som har uppvisat överkänslighetsreaktioner under tidigare behandlingar med tocilizumab även om de har premedicerats med steroider och antihistaminer. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig överkänslighetsreaktion uppstår ska administreringen av tocilizumab omedelbart avbrytas. Lämplig behandling ska sättas in och behandlingen ska permanent avslutas.

Aktiv leversjukdom och nedsatt leverfunktion

Behandling med tocilizumab, särskilt vid samtidig administrering av MTX, 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

Övergående eller återkommande lätta till måttliga förhöjningar av levertransaminaser rapporterats vid behandling med tocilizumab som vanligt förekommande (se avsnitt 4.8). En ökad frekvens av dessa förhöjningar observerades när potentiellt levertoxiska läkemedel (t.ex. MTX) 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. Patienter ska uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård om de upplever tecken eller symtom på leverskada.

Försiktighet bör iaktas vid övervägande att inleda behandling hos patienter med förhöjning av ALAT eller ASAT $> 1,5 \times \text{ULN}$. Hos patienter med ALAT eller ASAT $> 5 \times \text{ULN}$, rekommenderas inte att inleda behandling.

Hos patienter med RA, GCA, pJIA och sJIA bör ALAT/ASAT följas 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. Vid ALAT- eller ASAT-förhöjningar $> 3 - 5 \times \text{ULN}$, 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 MTX (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 om patienter har ett ANC under $2 \times 10^9/l$. Försiktighet ska iaktas vid övervägande att inleda behandling med Tuyory hos patienter med lågt antal trombocyter (dvs trombocytantal under $100 \times 10^3/\mu l$). Hos patienter som utvecklar ett ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ eller ett trombocytantal $< 50 \times 10^3/\mu l$ rekommenderas inte fortsatt behandling.

Allvarlig neutropeni kan vara kopplat till 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 prövningar med tocilizumab.

Hos patienter med RA eller GCA bör antalet neutrofiler och trombocyter mätas 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 administreringen och därefter enligt klinisk praxis, se avsnitt 4.2.

Lipidparametrar

Förhöjningar av lipidparametrar inkluderande total kolesterol, 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 alla patienter 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 demyeliniserings-rubbningar. 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. Kliniska data är otillräckliga för att fastställa den potentiella incidensen av malignitet efter exponering för tocilizumab. Säkerhetsutvärderingar över lång tid pågår.

Vaccinationer

Levande och försvagat levande vaccin ska inte ges samtidigt med detta läkemedel eftersom klinisk säkerhet inte har fastställts. I en randomiserad öppen prövning kunde vuxna RA-patienter som behandlats med tocilizumab och MTX uppnå ett effektivt svar på både 23-valent pneumokockpolysackaridvaccin och tetanustoxidvaccin, som var jämförbart med det svar som sågs hos patienter som enbart behandlas med MTX. Det rekommenderas att alla patienter, särskilt pediatrika eller äldre patienter, immuniseras enligt gällande vaccinationsriktlinjer innan behandlingen initieras. Intervallet mellan vaccinering med levande vaccin och initiering av behandlingen ska vara i enlighet med gällande vaccinationsriktlinjer för immunosuppressiva medel.

Kardiovaskulär risk

Patienter med RA har ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar. Riskfaktorer (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi) ska 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. Detta läkemedel rekommenderas inte att användas tillsammans med andra biologiska läkemedel.

Patienter med GCA

Tocilizumab i monoterapi bör inte användas för behandling av akuta skov då effekten av denna typ av behandling inte har fastställts. Glukokortikoider ska ges enligt medicinsk bedömning och riktlinjer.

Patienter med sJIA

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

Polysorbat

Detta läkemedel innehåller 0,27 mg polysorbat 80 i 162 mg/0,9 ml förfylld spruta vilket motsvarar 0,3 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Patienters kända allergier ska beaktas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsprövningar har endast utförts på vuxna.

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

Farmakokinetiska populationsanalyser visade inga effekter av MTX, (NSAID) eller kortikosteroider på tocilizumab clearance hos patienter med RA. Ingen effekt av kumulativ kortikosteroiddos på tocilizumab-exponering observerades hos patienter med GCA.

Uttrycket av CYP450-leverenzymers 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-prövningar med humana hepatocytkulturer visade att IL-6 orsakade en reduktion i uttrycket av CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-enzymers. Tocilizumab normaliserar uttrycket av dessa enzymer.

I en prövning 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 ska 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, fenpropukonon, 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 hos gravida kvinnor med tocilizumab saknas. En prövning på djur har visat en ökad risk för spontanaborter/embryofetal död vid höga doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Tuyory ska inte användas under graviditet förutom då det är absolut nödvändigt.

Amning

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

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

Tuyory har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, t ex yrsel (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen har studerats hos 4 510 patienter som exponerats för tocilizumab i kliniska prövningar, majoriteten av patienterna deltog i RA-prövningar med vuxna (n=4 009). Övrig erfarenhet kommer från prövningar på GCA (n=149), pJIA (n=240) och sJIA (n=112). Tocilizumabs säkerhetsprofil för dessa indikationer är likartad och odifferentierad.

De vanligast rapporterade biverkningarna (var övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, huvudvärk, hypertoni och förhöjt ALAT).

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

Tabell över biverkningar

Biverkningar från kliniska prövningar och/eller spontana fallrapporter som rapporterats efter marknadsintroduktionen av tocilizumab, litteraturfall och fall från icke-interventionsprövningsprogram är listade i tabell 1 och är kategoriserade efter MedDRA organsystem. Motsvarande frekvenskategori biverkning baseras på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och där frekvensen inte är känd (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar som förekom hos patienter som behandlats med tocilizumab

MedDRA Organsystem	Frekvenskategori med rekommenderade termer				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	Cellulit, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulit		
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, Neutropeni, Hypofibrinogenemi			
Immunsystemet				Anafylaxi (dödlig) ^{1, 2, 3}	
Endokrina systemet			Hypotyreos		
Metabolism och nutrition	Hyperkolesterolemi*		Hypertriglyceridemi		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, Yrsel			
Ögon		Konjunktivit			
Blodkärl		Hypertoni			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta, Dyspné			
Magtarmkanalen		Buksmärta, Sår i munhålan, Gastrit	Stomatit, Magsår		
Lever och gallvägar				Läkemedels-inducerad leverskada, Hepatit, Ikterus	Leversvikt
Hud- och subkutanvävnad		Utslag, Klåda, Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom ³	
Njurar och urinvägar			Nefrolitiasis		

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället	Perifert ödem, Överkänslighetsreaktioner			
Undersökningar		Förhöjda levertransaminaser, Viktökning, Ökning av totalt bilirubin*			

* Inkluderar förhöjda värden uppmätta som en del av rutinmässig monitorering av lab-värden (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.

Beskrivning av utvalda biverkningar (subkutan användning)

Patienter med RA

Säkerheten av subkutan injicerat tocilizumab vid RA har studerats i en dubbel-blind, kontrollerad multicenterprövning, SC-I. SC-I var en non inferiority-prövning där effekt och säkerhet av 162 mg injicerat varje vecka jämfördes med 8 mg/kg givet intravenöst hos 1262 patienter med reumatoid artrit. Alla patienter behandlades även med icke-biologiskt DMARD. Säkerheten och immunogeniciteten som observerades för subkutan injicerat tocilizumab var jämförbara med den kända säkerhetsprofilen för intravenöst tocilizumab och inga nya eller oväntade biverkningar observerades (se tabell 1). En högre frekvens av reaktioner vid injektionsstället observerades i de subkutana grupperna jämfört med de intravenösa grupperna som fick subkutana placeboinjektioner.

Reaktioner vid injektionsstället

Under den 6 månader långa kontrollerade perioden i SC-I, var frekvensen av reaktioner vid injektionsstället 10,1 % (64/631) för den subkutana tocilizumab-gruppen och 2,4 % (15/631) för den subkutana placebo- (intravenösa) gruppen, båda grupperna fick veckovisa injektioner. Reaktionerna vid injektionsstället (inklusive erytem, klåda, smärta och hematom) var milda till måttliga i svårighetsgrad. Majoriteten av reaktionerna gick över utan någon behandling och ingen krävde utsättning av läkemedlet.

Neutrofiler

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningen för tocilizumab, SC-I, förekom en minskning i antalet neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ hos 2,9 % av patienterna som fick subkutan veckodos.

Det fanns inget tydligt samband mellan minskning i neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ och förekomst av allvarliga infektioner.

Trombocyter

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 6 månader långa kontrollerade kliniska prövning för tocilizumab, SC-I, hade ingen av patienterna som fick subkutan veckodos en minskning av antalet trombocyter till $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Förhöjning av levertransaminaser

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningen för tocilizumab, SC-I, förekom en ökning av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times ULN$ hos 6,5 % respektive 1,4 % av patienterna som fick subkutan veckodos.

Lipidparametrar

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningen för tocilizumab, SC-I, förekom en ihållande ökning av totalkolesterol > 6,2 mmol/l (240 mg/dl) hos 19 % av patienterna och en ihållande ökning av LDL till $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) hos 9 % av patienterna som fick subkutan veckodos.

Patienter med sJIA

Säkerhetsprofilen av subkutan tocilizumab utvärderades hos 51 pediatrika patienter (1 till 17 år gamla) med sJIA. I allmänhet liknade biverkningsprofilen hos patienter med sJIA den som setts hos RA-patienter (se avsnitt 4.8).

Infektioner

Frekvensen av infektioner hos sJIA-patienter som behandlats med subkutan tocilizumab var jämförbar med sJIA-patienter som behandlats med intravenöst tocilizumab.

Reaktioner vid injektionsstället

I den subkutana prövningen (WA28118) upplevde totalt 41,2 % (21/51) av sJIA-patienterna reaktioner vid injektionsstället efter subkutan tocilizumab. De vanligaste reaktionerna vid injektionsstället var erytem, pruritus, smärta och svullnad. Majoriteten av de rapporterade reaktionerna vid injektionsstället var grad 1 händelser och alla rapporterade reaktioner vid injektionsstället var icke allvarliga. Ingen av händelserna krävde att patienten avslutade eller avbröt behandlingen.

Avvikande laboratorievärden

I den 52 veckor långa öppna subkutana prövningen (WA28118) förekom en minskning i antalet neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ hos 23,5 % av patienterna som behandlades med subkutan tocilizumab. En minskning i antalet trombocyter till under $100 \times 10^3/\mu l$ förekom hos 2 % av patienterna som behandlades med subkutan tocilizumab. En förhöjning av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN förekom hos 9,8 % respektive 4 % av patienterna som behandlades med subkutan tocilizumab.

Lipidparametrar

I den 52 veckor långa öppna subkutana prövningen (WA28118) förekom hos 23,4 % av patienterna efter prövningsstart en ökning av LDL-kolesterolvärdet till ≥ 130 mg/dl och hos 35,4 % av patienterna en ökning av totalt kolesterolvärde till ≥ 200 mg/dl någon gång under prövningsbehandlingen.

Patienter med pJIA

Säkerhetsprofilen av subkutan tocilizumab har även utvärderats hos 52 pediatrika patienter med pJIA. Den totala exponeringen för alla pJIA-patienter som exponerats för tocilizumab var 184,4 patientår för intravenöst tocilizumab och 50,4 patientår för subkutan tocilizumab. Den observerade säkerhetsprofilen hos pJIA-patienter överensstämde generellt med den tidigare kända säkerhetsprofilen för tocilizumab med undantag från reaktioner vid injektionsstället (se tabell 1). En högre frekvens av pJIA-patienter upplevde reaktioner vid injektionsstället efter subkutana injektioner jämfört med vuxna patienter med RA.

Infektioner

I prövningen med subkutan tocilizumab var frekvensen av infektioner hos pJIA-patienter som behandlats med subkutan tocilizumab jämförbar med pJIA-patienter som behandlats med intravenöst tocilizumab.

Reaktioner vid injektionsstället

Totalt förekom hos 28,8 % (15/52) av pJIA-patienterna reaktioner vid injektionsstället efter subkutan tocilizumab. Dessa reaktioner vid injektionsstället inträffade hos 44 % av patienterna som vägde ≥ 30 kg jämfört med 14,8 % av patienterna med en vikt under 30 kg. Den vanligaste reaktionen var erytem vid injektionsstället, svullnad, hematom, smärta och pruritus. Alla rapporterade reaktioner vid injektionsstället var av icke allvarlig grad 1 händelser och ingen av händelserna krävde att patienten avslutade eller avbröt behandlingen.

Avvikande laboratorievärden

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden hos hela populationen som exponerats för tocilizumab förekom en minskning i antalet neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ hos 15,4 % av patienterna som behandlades med subkutant tocilizumab. En förhöjning av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN förekom hos 9,6 % respektive 3,8 % av patienterna som behandlades med subkutant tocilizumab. Inga patienter som behandlades med subkutant tocilizumab upplevde en minskning i antalet trombocyter $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Lipidparametrar

I den subkutana prövningen förekom hos 14,3 % av patienterna efter prövningsstart en ökning av LDL-kolesterolvärde till ≥ 130 mg/dl och hos 12,8 % en ökning av total kolesterolvärde till ≥ 200 mg/dl någon gång under behandlingen i prövningen.

Patienter med GCA

Säkerheten av subkutant tocilizumab har studerats i en fas III-prövning (WA28119) med 251 GCA-patienter. Den totala durationen i patientår för populationen som exponerats för tocilizumab var 138,5 patientår under den 12 månader långa dubbelblindade, placebokontrollerade fasen av prövningen. Den observerade säkerhetsprofilen för grupperna som behandlats med tocilizumab överensstämde med den tidigare kända säkerhetsprofilen för tocilizumab (se tabell 1).

Infektioner

Frekvensen av infektioner/allvarliga infektioner var jämförbar mellan gruppen som fick tocilizumab veckovis (200,2/9,7 fall per 100 patientår) och gruppen som fick placebo plus 26 veckor med en uttrappande dos av prednison (156,0/4,2 fall per 100 patientår) och gruppen med placebo plus 52 veckor med en uttrappande dos (210,2/12,5 fall per 100 patientår).

Reaktioner vid injektionsstället

Totalt 6 % (6/100) av patienterna i gruppen med veckovis behandling med subkutant tocilizumab rapporterade en biverkan av den subkutana injektionen vid injektionsstället. Ingen av reaktionerna vid injektionsstället rapporterades som en allvarlig biverkan eller krävde att behandlingen avslutades.

Neutrofiler

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 månader långa kontrollerade kliniska prövningen med tocilizumab, förekom en minskning i antalet neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ hos 4 % av patienterna i gruppen som fick subkutant tocilizumab veckovis. Detta observerades inte i någon av grupperna som fick placebo plus en uttrappande dos av prednison.

Trombocyter

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 månader långa kontrollerade kliniska prövningen med tocilizumab, hade en patient (1 %, 1/100) i gruppen med subkutant tocilizumab veckovis en enstaka övergående förekomst av minskning i antalet trombocyter till $<100 \times 10^3 /\mu l$. Minskningen inträffade utan att någon blödning uppstod. En minskning i antalet trombocyter till under $100 \times 10^3 /\mu l$ observerades inte i någon av grupperna som fick placebo plus en uttrappande dos av prednison.

Förhöjning av levertransaminaser

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 månader långa kontrollerade kliniska prövningen med tocilizumab förekom en förhöjning av ALAT $\geq 3 \times$ ULN hos 3 % av patienterna i gruppen med subkutant tocilizumab veckovis jämfört med 2 % i gruppen som fick placebo plus 52 veckor med en uttrappande dos av prednison och ingen patient i gruppen som fick placebo plus 26 veckor med en uttrappande dos av prednison. En förhöjning av ASAT $> 3 \times$ ULN förekom hos 1 % av patienterna i gruppen med subkutant tocilizumab veckovis jämfört med ingen patient i grupperna som fick placebo plus en uttrappande dos av prednison.

Lipidparametrar

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 månader långa kontrollerade kliniska prövningen med tocilizumab förekom hos 34 % av alla patienter en bibehållen ökning av

totalt kolesterol > 6,2 mmol/l (240 mg/dl) och hos 15 % av patienterna i gruppen som fick subkutant tocilizumab veckovis förekom en bibehållen ökning av LDL till $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl).

Beskrivning av utvalda biverkningar (intravenös användning)

Patienter med RA

Säkerheten av tocilizumab har studerats i fem dubbelblindade kontrollerade fas III-prövningar samt i prövningarnas förlängningsfaser (se avsnitt 5.1).

Hela kontrollpopulationen inkluderar alla patienter i den dubbelblindade fasen i varje prövning från randomisering tills antingen den första förändringen i behandlingsregimen eller två år uppnås. Kontrollperioden i fyra av prövningarna var 6 månader och upp till 2 år i en studie. I de dubbelblinda kontrollerade prövningarna fick 774 patienter tocilizumab 4 mg / kg i kombination med MTX, 1 870 patienter fick tocilizumab 8 mg / kg i kombination med MTX/andra DMARDs och 288 patienter fick tocilizumab 8 mg / kg i monoterapi.

Hela den exponerade populationen inkluderar alla patienter som fick minst en dos av tocilizumab antingen i den dubbelblindade kontrollperioden eller i den öppna förlängningsfasen av prövningarna. Av de 4 009 patienter i denna population fick 3 577 behandling i minst 6 månader, 3296 i minst 1 år, 2 806 fick behandling i minst 2 år och 1 222 i 3 år.

Infektioner

I de kontrollerade prövningarna 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 prövningarna under 6 månader var frekvensen av allvarliga infektioner vid behandling med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs 5,3 fall per 100 patientårs exponering jämfört med 3,9 fall per 100 patientårs exponering i gruppen med placebo plus DMARD. I monoterapiprövningen 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 MTX.

I den långtidsexponerade populationen 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 lunginfektioner, inklusive candidiasis, aspergillos, koccidiodomykos och pneumocystis jirovecii, pneumoni, cellulit, herpes zoster, gastroenterit, divertikulit, sepsis och bakteriell artrit. Fall av opportunistiska infektioner har också 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 prövningarna under 6 månader, var den totala frekvensen av gastrointestinal perforation 0,26 fall per 100 patientår med tociliozumab. 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 behandling rapporterades främst som komplikationer av divertikulit inklusive generaliserad purulent bukhinneinflammation, nedre gastrointestinal perforation, fistlar och abscess.

Infusionsrelaterade reaktioner

I de kontrollerade prövningarna under 6 månader rapporterades biverkningar i samband med infusion (utvalda händelser som uppstår under eller inom 24 timmar efter infusion) hos 6,9 % av patienterna i gruppen med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD och hos 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 och klåda). 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 i de kontrollerade och öppna kliniska prövningarna. 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 intravenöst tocilizumab efter godkännandet (se avsnitt 4.4).

Neutrofiler

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

Mönstret och incidensen av minskning av antal neutrofiler kvarstod oförändrad i långtidsuppföljningen och under den dubbelblinda kontrollperioden i jämförelse med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningarna.

Trombocyter

I de kontrollerade prövningarna under 6 månader förekom minskning i antal trombocyter under $100 \times 10^3/\mu l$ hos 1,7 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs jämfört med < 1 % hos de som fick placebo plus DMARDs. Dessa minskningar inträffade utan att blödningar uppstod.

Mönstret och incidensen av minskning av antal trombocyter kvarstod oförändrad i långtidsuppföljningen och under den dubbelblinda kontrollperioden i jämförelse med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningarna.

Mycket sällsynta rapporter om pancytopeni har förekommit efter marknadsintroduktionen.

Förhöjning av levertransaminaser

I de kontrollerade prövningarna 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 MTX och hos 6,5 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs jämfört med 1,5 % av patienterna som fick placebo plus DMARDs.

Tillägg av potentiella levertoxiska läkemedel (t.ex. MTX) 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 laborativvärde, var 6,2 % av patienterna som behandlades med 8 mg/kg tocilizumab + DMARD under den dubbel-blinda 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 i långtidsuppföljningen och under den dubbelblinda kontrollperioden förblev jämförbara med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningarna.

Lipidparametrar

Under den 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningarna rapporterades förhöjningar av lipidparametrar såsom totalt kolesterol, triglycerider, LDL-kolesterol och/eller HDL-kolesterol som

vanligt förekommande. Rutinmässig provtagning visade att ungefär 24 % av patienterna som behandlades med tocilizumab i kliniska prövningar fick kvarstående förhöjningar av totalt kolesterol \geq 6,2 mmol/l, med 15 % som fick kvarstående förhöjning av LDL till \geq 4,1 mmol/l. Förhöjningar av lipidparametrar svarade på behandling med lipidsänkande läkemedel.

Mönstret och incidensen av förhöjningar av lipidparametrar i långtidsuppföljningen och under den dubbelblinda kontrollperioden förblev jämförbara med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningarna.

Hudreaktioner

Sällsynta fall av Stevens-Johnsons syndrom har rapporterats efter marknadsgodkännandet.

Immunogenicitet

Anti-tocilizumab-antikroppar kan utvecklas under behandling med tocilizumab. Korrelation mellan antikropsutveckling 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 Överdoser

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 administrerat intravenöst. Inga biverkningar observerades.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Tuyory 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 (mIL-6R och sIL-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 prövningar på RA med tocilizumab observerades snabba minskningar i CRP, erythrocyt-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.

I den kliniska GCA-prövningen WA28119, observerades liknande snabba minskningar av CRP och sänka tillsammans med en något ökad medel-korpuskulär hemoglobinkoncentration. Hos friska personer som fick tocilizumab intravenöst i doser mellan 2 och 28 mg/kg och subkutant i doser om 81 till 162 mg var det absoluta antalet neutrofiler lägst dag 2–5 efter administrering. Återhämtningen till utgångsvärdet var dosberoende.

Minskningen av absoluta antalet neutrofiler efter administrering av tocilizumab var jämförbar mellan - RA och GCA-patienter och friska försökspersoner (se avsnitt 4.8).

Subkutan administrering

Patienter med RA

Klinisk effekt

Effekten av subkutan administrering av tocilizumab för att lindra tecken och symtom av RA och minska leddestruktion bedömdes i två randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade, multicenterprövningar. För prövning I (SC-I) krävdes att patienterna skulle vara >18 år med måttlig till svår aktiv RA diagnostiserad enligt ACR-kriterier och minst 4 ömma och 4 svullna leder vid prövningsstart. Alla patienter fick även behandling med icke-biologiska DMARD. För studie II (SC-II) krävdes att patienterna skulle vara >18 år med måttlig till svår aktiv RA diagnostiserad enligt ACR-kriterier och minst 8 ömma och 6 svullna leder vid prövningsstart.

Byte från intravenös infusion en gång var fjärde vecka (8 mg/kg) till veckovis subkutan injektion (162 mg) kommer att förändra exponeringen hos patienten. Graden av förändring varierar med patientens kroppsvikt (ökar hos patienter med låg kroppsvikt och minskar hos patienter med hög kroppsvikt) men de kliniska resultaten överensstämmer med de som observerats hos patienter behandlade med intravenös infusion.

Kliniskt svar

Prövning SC-I utvärderade patienter med måttlig till svår aktiv RA som hade otillräcklig klinisk effekt av sin pågående antireumatiska behandling, inklusive en eller flera DMARD(s) varav ca 20 % av patienterna tidigare haft otillräcklig effekt av minst en TNF-hämmare. I SC-I randomiserades 1262 patienter i förhållande 1:1 till att få subkutant tocilizumab 162 mg varje vecka eller intravenöst tocilizumab 8 mg/kg var fjärde vecka i kombination med icke-biologiskt DMARD. Det primära effektmåttet i prövningen var skillnaden i andelen patienter som uppnådde en ACR20-respons vid vecka 24. Resultat från prövning SC-I visas i tabell 2.

Tabell 2. ACR-respons i prövning SC-I (% patienter) vid vecka 24

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg varje vecka+ DMARD n=558	TCZ IV 8 mg/kg+ DMARD n=537
ACR 20 vecka 24	69,4 %	73,4 %
Viktad skillnad (95 % CI)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR 50 vecka 24	47,0 %	48,6 %
Viktad skillnad (95 % CI)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR 70 vecka 24	24,0 %	27,9 %
Viktad skillnad (95 % CI)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drugs

TCZ = tocilizumab

IV = intravenös

SC = subkutant

^a = per protokoll population

Patienterna i prövning SC-I hade en genomsnittlig Disease Activity Score (DAS28) vid prövningstart på 6,6 i den subkutana och 6,7 i den intravenösa gruppen. Vid vecka 24 observerades en tydlig minskning av DAS28 jämfört med start (genomsnittlig förbättring) på 3,5 i båda behandlingsgrupper, och jämförbara andelar av patienterna hade uppnått DAS28-remission (DAS28 <2,6) i den subkutana (38,4 %) och intravenösa (36,9 %) gruppen.

Röntgenologisk respons

Den röntgenologiska responsen av subkutant administrerat tocilizumab utvärderades i en dubbel-blind, kontrollerad, multicenterprövning på patienter med aktiv RA (SC-II). Prövning SC-II utvärderade patienter med måttlig till svår aktiv RA som hade otillräcklig klinisk effekt av sin pågående antireumatiska behandling, inklusive en eller flera DMARD(s) varav ca 20 % av patienterna tidigare haft otillräcklig effekt av minst en TNF-hämmare. Patienterna var >18 år med aktiv RA diagnostiserad enligt ACR-kriterier och minst 8 ömma och 6 svullna leder vid prövningstart. I SC-II randomiserades 656 patienter i förhållande 2:1 till att få subkutant tocilizumab 162 mg varannan vecka eller placebo, i kombination med icke biologiskt DMARD.

I prövning SC-II bedömdes hämning av strukturell ledskada röntgenologiskt och uttrycktes som förändring från prövningstart av van der Heijde modifierad total Sharp score (mTSS). Vid vecka 24 påvisades hämning av strukturell skada, med signifikant mindre röntgenologisk progression hos patienter som fått tocilizumab subkutant jämfört med placebo (genomsnittlig mTSS på 0,62 jämfört med 1,23, $p = 0,0149$ (van Elteren)). Dessa resultat överensstämmer med de som observerats hos patienter som behandlats med intravenöst tocilizumab.

I prövning SC-II, vid vecka 24, var andelen patienter som uppnådde ACR20, ACR50 och ACR70 60,9 %, 39,8 % respektive 19,7 % för patienter behandlade med subkutant tocilizumab varannan vecka och 31,5 %, 12,3 % respektive 5,0 % för placebo-behandlade patienter. Vid prövningstart hade den subkutana gruppen ett DAS28 medelvärde på 6,7 och placebo-gruppen hade ett medelvärde på 6,6. Vid vecka 24 observerades en tydlig minskning av DAS28 från prövningstart med 3,1 för den subkutana gruppen och 1,7 för placebo-gruppen. DAS28 < 2,6 uppnåddes av 32,0 % av patienterna som fått den subkutana formuleringen och av 4,0 % av patienterna som fått placebo.

Hälsorelaterade effekter och livskvalitet

I prövningen SC-I var den genomsnittliga minskningen i HAQ-DI från prövningstart till vecka 24, 0,6 i både den subkutana och intravenösa gruppen. Andelen patienter som uppnådde en kliniskt relevant förbättring av HAQ-DI vid vecka 24 (förändring från prövningstart med $\geq 0,3$ enheter) var också jämförbar mellan den subkutana (65,2 %) och den intravenösa (67,4 %) gruppen, med en viktad skillnad i proportionerna på -2,3 % (95 % KI -8,1, 3,4). För SF-36 var den genomsnittliga förändringen från prövningstart till vecka 24, 6,22 för den mentala komponenten hos den subkutana gruppen och 6,54 hos den intravenösa gruppen. Resultaten var också jämförbara för den fysiska komponenten med 9,49 för den subkutana gruppen och 9,65 för den intravenösa gruppen.

I prövningen SC-II var den genomsnittliga minskningen i HAQ-DI från prövningstart till vecka 24 signifikant större för patienter som behandlats med tocilizumab subkutant varannan vecka (0,4) jämfört med placebo (0,3). Andelen patienter som uppnådde en kliniskt relevant förbättring av HAQ-DI vid vecka 24 (förändring från prövningstart med $\geq 0,3$ enheter) var högre för gruppen som fick subkutan behandling varannan vecka (58 %) jämfört med placebo (46,8 %). Den genomsnittliga förändringen av de mentala och fysiska komponenterna av SF-36 var signifikant större för den subkutana tocilizumabgruppen (6,5 och 5,3) jämfört med placebo (3,8 och 2,9).

Subkutan användning

Patienter med sJIA

Klinisk effekt

En 52 veckor lång öppen multicenterprövning som fokuserade på farmakokinetik/farmakodynamik och säkerhet (WA28118) genomfördes med pediatrika sJIA-patienter i åldern 1 till 17 år för att bestämma lämplig subkutan dos av tocilizumab, vilken uppnådde jämförbar farmakokinetisk/farmakodynamisk profil och säkerhetsprofil med intravenös behandling.

Lämpliga patienter doserades enligt kroppsvikt med tocilizumab. Patienter med en kroppsvikt ≥ 30 kg (n=26) doserades med 162 mg tocilizumab varje vecka och patienter med en kroppsvikt under 30 kg (n=25) doserades med 162 mg tocilizumab var 10:e dag (n=8) eller varannan vecka (n=17) i 52 veckor. Av dessa 51 patienter hade 26 (51 %) inte tidigare behandlats och 25 (49 %) hade tidigare behandlats med intravenöst tocilizumab och bytt till subkutan tocilizumab vid prövningsstart.

Explorativa effekter visade att subkutan tocilizumab förbättrade alla explorativa effektparametrar inklusive Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71 för patienter som inte tidigare behandlats med tocilizumab. Nivån på explorativa effektparametrar bibehölls under hela prövningen för patienter som bytte från intravenös till subkutan behandling för patienter i båda viktgrupper (under 30 kg och ≥ 30 kg).

Subkutan användning

Patienter med pJIA

Klinisk effekt

En 52 veckor lång öppen multicenterprövning som fokuserade på farmakokinetik/farmakodynamik och säkerhet genomfördes med pediatrika pJIA-patienter i åldern 1 till 17 år för att bestämma lämplig subkutan dos av tocilizumab, vilken uppnådde jämförbar farmakokinetisk/farmakodynamisk profil och säkerhetsprofil med intravenös behandling.

Lämpliga patienter doserades enligt kroppsvikt med tocilizumab. Patienter med en kroppsvikt ≥ 30 kg (n=25) doserades med 162 mg tocilizumab varannan vecka och patienter med en kroppsvikt under 30 kg (n=27) doserades med 162 mg tocilizumab var tredje vecka i 52 veckor. Av dessa 52 patienter hade 37 (71 %) inte tidigare behandlats och 15 (29 %) hade tidigare behandlats med intravenös behandling och bytt till subkutan behandling vid prövningsstart.

Subkutan tocilizumabbehandling med 162 mg var tredje vecka för patienter med en kroppsvikt under 30 kg och 162 mg varannan vecka för patienter med en kroppsvikt ≥ 30 kg, ger farmakokinetiska och farmakodynamiska parametrar som stödjer effekt- och säkerhetsresultat liknande dem som uppnått för den godkända pJIA-behandlingsregimen med intravenöst tocilizumab.

Explorativa effekter visade att subkutan tocilizumab förbättrade medianvärdet av Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71 för patienter som inte tidigare behandlats. Medianvärdet av JADAS-71 bibehölls under hela prövningen för patienter som bytte från intravenös till subkutan behandling för patienter i båda viktgrupper (under 30 kg och ≥ 30 kg).

Subkutan användning

Patienter med GCA

Klinisk effekt

Prövningen WA28119 var en randomiserad, multicenter, dubbelblindad och placebokontrollerad fas III-”superiority”-prövning, som utvärderade effekten och säkerheten av Tuyo hos patienter med GCA.

Tvåhundafemtioen (251) patienter med nydebuterad eller recidiverande GCA inkluderades i prövningen och randomiserades till en av de fyra behandlingsgrupperna. Prövningen bestod av en 52 veckor lång blindad del (del 1) följt av en 104 veckor lång förlängningsfas (del 2). Syftet med del 2 var att beskriva långsiktig säkerhet och effekt efter 52 veckors behandling med tocilizumab, undersöka

frekvensen av återfall och behovet av behandling efter 52 veckor samt att få insikt om den potentiellt långsiktiga steroid-sparande effekten av läkemedlet.

Två subkutana doser av tocilizumab (162 mg varje vecka och 162 mg varannan vecka) jämfördes med två olika placebo-kontrollerade grupper randomiserade till 2:1:1:1.

Alla patienter fick behandling med glukokortikoider (prednison). Båda grupper som behandlades med tocilizumab och en av placebogrupperna, följde en fördefinierad uttrappning av prednisondosen över 26 veckor. Den andra placebogrupperna följde istället ett fördefinierat uttrappningsschema av prednison över 52 veckor, utformat för att vara mer i linje med standardbehandling.

Varaktigheten av glukokortikoidbehandling under screening och före initiering av tocilizumab (eller placebo), var liknande i alla 4 behandlingsgrupperna (se Tabell 3).

Tabell 3. Varaktighet av kortikosteroidbehandling under screening i prövningen WA28119

	Placebo + 26 veckors uttrappning av prednison n = 50	Placebo + 52 veckors uttrappning av prednison n = 51	Tocilizumab 162 mg SC veckovis + 26 veckors uttrappning av prednison n = 100	Tocilizumab 162 mg SC varannan vecka + 26 veckors uttrappning av prednison n = 49
Varaktighet (dagar)				
Medel	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Median	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6-63	12-82	1-87	9-87

SC = subkutan

Prövningen uppnådde sitt primära effektmått mätt som andelen av patienter som uppnådde steroidfri bibehållen ("sustained") remission vid vecka 52 med tocilizumab och en uttrappning av prednisondos över 26 veckor, jämfört med placebo och en uttrappning av prednisondos över 26 veckor (se tabell 4).

Prövningen uppnådde även sitt sekundära effektmått, mätt som andelen patienter som uppnådde steroidfri bibehållen ("sustained") remission vid vecka 52 med tocilizumab och en uttrappning av prednisondos över 26 veckor, jämfört med placebo och en uttrappning av prednisondos över 52 veckor (se tabell 4).

En statistiskt signifikant bättre behandlingseffekt sågs till förmån för tocilizumab över placebo för att uppnå steroidfri bibehållen ("sustained") remission vid vecka 52 med tocilizumab och en uttrappning av prednisondos över 26 veckor, jämfört med placebo och en uttrappning av prednisondos över 26 veckor och 52 veckors uttrappning av prednisondosen.

Andelen patienter som uppnådde bibehållen ("sustained") remission vid vecka 52 visas i tabell 4.

Sekundära effektmått

Utvärderingen av tid till första skov av GCA visade en signifikant lägre risk för skov i gruppen med veckovis dosering av subkutan tocilizumab jämfört med grupperna med placebo plus 26 eller 52 veckors behandling med prednison med ett uttrappningsschema (jämfört vid signifikansnivå 0,01). Motsvarande resultat sågs i jämförelsen mellangruppen med subkutan tocilizumab varannan vecka jämfört med placebo plus 26 veckor med en uttrappning av prednisondos (jämfört vid signifikansnivå 0,01). Veckovis dosering av subkutan tocilizumab visade också en kliniskt betydelsefull minskning av risk för skov jämfört med placebo plus 26 veckor med prednison, både hos patienter med recidiverande GCA och patienter med nydebuterad sjukdom, vilka bägge inkluderats i prövningen (tabell 4).

Kumulativ glukokortikoid-dos

Den kumulativa prednison dosen vid vecka 52 var signifikant lägre i de två grupperna som fick tocilizumab jämfört med de två placebo grupperna (tabell 4). I en separat analys av de patienter som fick "escape-prednison" för att behandla ett skov av GCA under de första 52 veckorna varierade den kumulativa prednison dosen kraftigt. Median dosen för "escape-patienter" i grupperna med tocilizumab varje vecka och varannan vecka var 3 129,75 mg respektive 3847 mg. Detta är betydligt lägre än i grupperna med placebo plus 26 veckor och placebo plus 52 veckor med en uttrappning av prednison dos 4 023,5 mg respektive 5 389,5 mg.

Tabell 4. Effekter resultat för prövning WA28119

	Placebo + 26 veckors uttrappning av prednison n = 50	Placebo + 52 veckors uttrappning av prednison n = 51	Tocilizumab 162 mg SC veckovis + 26 veckor uttrappning av prednison n = 100	Tocilizumab 162 mg SC varannan vecka + 26 veckor uttrappning av prednison n = 49
Primärt effektmått				
****Bibehållen remission (tocilizumabgrupper vs placebo+26)				
Responderande patienter vid vecka 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Ojusterad skillnad i andel (99,5 % KI)	N/A	N/A	42 %* (18,00, 66,00)	39,06 %* (12,46, 65,66)
Viktigt sekundärt effektmått				
Bibehållen remission (tocilizumabgrupper vs placebo+52)				
Responderande patienter vid vecka 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Ojusterad skillnad i andel (99,5 % KI)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89, 58,81)	35,41 %** (10,41, 60,41)
Andra sekundära effektmått				
Tid till första GCA-skov ¹ (tocilizumabgrupper vs placebo+26) HR (99% KI)	N/A	N/A	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
Tid till första GCA-skov ¹ (tocilizumabgrupper vs placebo+52) HR (99% KI)	N/A	N/A	0,39** (0,18, 0,82)	0,48 (0,20, 1,16)
Tid till första GCA-skov ¹ (patienter med återfall; tocilizumabgrupper vs placebo+26) HR (99% KI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09, 0,61)	0,42 (0,14, 1,28)
Tid till första GCA-skov ¹ (patienter med återfall; tocilizumabgrupper vs placebo+52) HR (99% KI)	N/A	N/A	0,36 (0,13, 1,00)	0,67 (0,21, 2,10)
Tid till första GCA-skov ¹ (nydebuterade patienter; tocilizumabgrupper vs placebo+26) HR (99% KI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09, 0,70)	0,20*** (0,05, 0,76)
Tid till första GCA-skov ¹ (nydebuterade patienter; tocilizumabgrupper vs placebo+52) HR (99% KI)	N/A	N/A	0,44 (0,14, 1,32)	0,35 (0,09, 1,42)
Kumulativ glukokortikoiddos (mg)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*

<i>median vid vecka 52 (tocilizumabgrupper vs placebo+26²)</i>				
<i>median vid vecka 52 (tocilizumabgrupper vs placebo+52²)</i>	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Explorativa effektmått				
Årlig återfallsfrekvens, vecka 52 [§]				
Medel (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p<0,0001

** p<0,005 (tröskeln för signifikans av primära och huvudsakliga sekundära superiority-analyser)

*** Deskriptivt p-värde <0,005

**** Skov: återkommande symtom på GCA och/eller ESR ≥ 30 mm/h – ökning av prednison dosen krävs

Remission: frånvaro av skov och normalisering av CRP

Bibehållen remission: remission från vecka 12 till vecka 52 – patienter måste följa protokolldefinierad uttrappning av prednison

¹ analys av tid (i dagar) mellan klinisk remission och första skovet

² p-värden fastställs med en Van Elteren-analys för icke-parametriska data

§ statistiska analyser har inte genomförts

N/A= Not applicable, inte tillämpbar

HR = Hazard Ratio

KI = Konfidensintervall

SC = subkutant

Livskvalitet

I prövning WA28119 delades resultatet av SF-36 upp i den fysiska och den mentala hälsan och redovisades som summapoäng (Physical Component Summary, PCS respektive Mental Component Summary, MCS). Den genomsnittliga förändringen av PCS från prövningsstart till vecka 52 var högre (visade en större förbättring) i grupperna som fick tocilizumab varje vecka och varannan vecka [4,10 respektive 2,76] jämfört med de två placebo grupperna [placebo plus 26 veckor; -0,28, placebo plus 52 veckor; -1,49]. Dock visade endast jämförelsen mellan gruppen med veckodosering av tocilizumab plus 26 veckor med en uttrappande dos av prednison och gruppen med placebo plus 52 veckor med en uttrappande dos av prednison (5,59, 99 % KI: 8,6, 10,32), en statistiskt signifikant skillnad (p = 0,0024). För MCS var den genomsnittliga förändringen från prövningsstart till vecka 52 högre för både gruppen med Tucory varje vecka och gruppen med tocilizumab varannan vecka [7,28 respektive 6,12] än för gruppen med placebo plus 52 veckor med en uttrappande prednison dos [2,84] (även om skillnaderna inte var statistiskt signifikanta [p = 0,0252 för varje vecka, p = 0,1468 för varannan vecka]). Liknande observation gjordes för placebo plus 26 veckor med en uttrappande prednison dos [6,67].

Patientens globala bedömning av sjukdomsaktivitet mättes på en 0 – 100 mm visuell analog skala (VAS). Den genomsnittliga förändringen i patientens globala VAS från prövningsstart till vecka 52 var lägre (visade större förbättring) i grupperna med tocilizumab varje vecka och varannan vecka [-19,0, respektive -25,3] jämfört med de båda placebo grupperna [placebo plus 26 veckor -3,4, placebo plus 52 veckor -7,2], även om endast gruppen med tocilizumab varannan vecka plus 26 veckor med en uttrappande dos av prednison visade en statistiskt signifikant skillnad jämfört med placebo [placebo plus 26 veckor med en uttrappande dos av prednison p = 0,0059, och placebo plus 52 veckor veckor med en uttrappande dos av prednison p = 0,0081].

Förändring av poäng i FACIT-Fatigue från prövningsstart till vecka 52 beräknades för alla grupper. Den genomsnittliga [SD] förändringen av poäng var följande: tocilizumab veckovis dos plus 26 veckor 5,61 [10,115], tocilizumab varannan vecka plus 26 veckor 1,81 [8,836], placebo plus 26 veckor 0,26 [10,702] och placebo plus 52 veckor -1,63 [6,753].

Förändring av poäng i EQ5D från provningsstart till vecka 52 var för gruppen med veckodosering av tocilizumab plus 26 veckor 0,10 [0,198], tocilizumab varannan vecka plus 26 veckor 0,05 [0,215], placebo plus 26 veckor 0,07 [0,293] och placebo plus 52 veckor -0,02 [0,159]. Högre poäng innebär förbättring för både FACIT-Fatigue och EQ5D.

Intravenös administrering

Patienter med RA

Klinisk effekt

Effekten av tocilizumab på lindring av tecken och symtom av RA bedömdes i fem randomiserade, dubbelblinda multicenterprövningar. Prövningarna 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 prövningens start.

I prövning I administrerades tocilizumab intravenöst var fjärde vecka som monoterapi. I prövningarna II, III och V administrerades tocilizumab intravenöst var fjärde vecka i kombination med MTX eller placebo i kombination med MTX. I prövning IV administrerades tocilizumab intravenöst var fjärde vecka i kombination med andra DMARDs eller placebo i kombination med andra DMARDs. Det primära effektmåttet för samtliga fem prövningar var andelen patienter som uppnådde ACR 20 i vecka 24.

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

Prövning II, en två-års prövning med planerade analyser i vecka 24, vecka 52 och vecka 104, utvärderade 1196 patienter som hade otillräcklig klinisk effekt av MTX. 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 MTX-doser (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 fullföljde prövningen och som ursprungligen randomiserats till placebo + MTX 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.

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

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

Prövning 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 MTX-doser (10 mg till 25 mg varje vecka).

Kliniskt svar

I alla prövningar hade patienter som behandlats med 8 mg/kg tocilizumab statistisk signifikant högre ACR 20, 50, 70-respons vid 6 månader jämfört med kontrollgrupperna (tabell 5). I prövning I visade 8 mg/kg tocilizumab överlägsenhet (superiority) mot MTX, den aktiva komparatorn.

Behandlingens effekt var liknande hos patienter oberoende av reumatoid faktor-status, ålder, kön, etnicitet, antal tidigare behandlingar eller sjukdomsstatus. Tid till insättande av klinisk effekt var snabb (så tidigt som 2 veckor) och effektens omfattning 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 MTX eller andra DMARDs i alla prövningar.

Patienter i prövning I-V hade ett medelvärde i DAS28 (Disease Activity Score) på 6,5–6,8 före prövningsstart. Signifikanta minskningar i DAS28 från prövningsstart (medelförbättring) på 3,1 – 3,4 observerades hos tocilizumab-behandlade 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 prövning 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 prövningarna II, III och IV var andelen patienter som uppnådde ACR 20, 50 och 70-respons 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 5. ACR-respons i placebo-/MTX-/DMARD-kontrollerade prövningar (% patienter)

vecka	Prövning I AMBITION		Prövning II LITHE		Prövning III OPTION		Prövning IV TOWARD		Prövning V RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PB O + MT X
	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 MTX nådde 14 % av patienterna stor klinisk effekt (bibehållande av ACR 70-respons i minst 24 veckor).

Röntgenologisk respons

I prövning II hos patienter med ett otillräckligt svar av MTX utvärderades hämning av strukturell leddkada 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 leddkada visades genom signifikant mindre röntgenologisk progression hos patienter som fick tocilizumab jämfört med kontrollgruppen (tabell 6).

I den öppna uppföljningsfasen av Prövning II bibehölls progressionshämningen av strukturell leddkada hos patienter som fick tocilizumab och MTX 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 MTX ($p < 0,0001$) jämfört med patienter som randomiserades till placebo plus MTX.

Tabell 6. Röntgenologiska medelförändringar över 52 veckor i prövning 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 MTX hade 85 % av patienterna (n=348) ingen progression av strukturell leddkada, definierat som en ändring i Total Sharp Score 0 eller mindre, jämfört med 67 % av patienterna som fick placebo plus MTX (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 DMARDs. I den öppna uppföljningsfasen av Prövning 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 8mg/kg plus MTX jämfört med -0.39 i gruppen med placebo plus MTX. Den genomsnittliga ändringen i HAQ-DI kvarstod vid vecka 104 i gruppen som fick tocilizumab 8mg/kg plus MTX (-0.61).

Hemoglobinnivåer

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

Tocilizumab jämfört med adalimumab i monoterapi

Prövning VI (WA19924), en 24 veckors dubbelblind prövning som jämförde tocilizumab i monoterapi med adalimumab i monoterapi, utvärderade 326 patienter med RA vilka var intoleranta mot MTX eller hos vilka fortsatt behandling med MTX ansågs olämplig (inklusive otillräckligt svar på MTX). Patienter i tocilizumab-gruppen erhöll en intravenös infusion av tocilizumab (8 mg/kg) var fjärde vecka och en subkutan injektion med placebo varannan vecka. Patienter i adalimumab-gruppen 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 7).

Tabell 7: Effekresultat för prövning VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) n = 162	TCZ + Placebo (SC) n = 163	p-värde ^(a)
Primär effektparameter – Medelförändring från prövningsstart 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
ACR 20 respons, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR 50 respons, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR 70 respons, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^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.

IV = intravenös

SC = subkutan

ADA = adalimumab

TCZ = tocilizumab

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 tocilizumab-gruppen 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 tocilizumab-gruppen (48 % mot 42 %) utan någon skillnad i förekomsten av allvarliga infektioner (3,1 %). Båda behandlingarna i prövningen 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 adalimumab-gruppen upplevde ett minskat antal neutrofiler av CTC grad 3 eller 4. Elva (6,8 %) patienter i tocilizumab-gruppen och fem (3,1 %) patienter i adalimumab-gruppen upplevde ökning av ALAT av CTC grad 2 eller högre. Den genomsnittliga LDL-ökning från prövningsstart var 0,64 mmol/l (25 mg/dl) för patienter i tocilizumab-gruppen och 0,19 mmol/l (7 mg/dL) för patienter i adalimumab-gruppen. Säkerheten som observerats i tocilizumab-gruppen var i enlighet med den kända säkerhetsprofilen för tocilizumab och inga nya eller oväntade biverkningar observerades (se tabell 1).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för tocilizumab karakteriseras av en icke-linjär eliminering, vilket är en kombination av linjär clearance och Michaelis-Menten-eliminering. Den icke-linjära eliminering leder till en ökad exponeringen som är mer än dosproportionell. De farmakokinetiska parametrarna för tocilizumab förändras inte med tiden. På grund av att serumkoncentrationer är beroende av totalt clearance av tocilizumab, är halveringstiden för tocilizumab också koncentrationsberoende och varierar med serumkoncentrationsnivån. Populationsfarmakokinetiska analyser av alla patientgrupper som testats hittills visar inget samband mellan uppenbart clearance och närvaron av anti-tocilizumab-antikroppar.

Intravenös användning

Patienter med RA

Farmakokinetiken för tocilizumab fastställdes genom en populationsfarmakokinetisk analys av en databas baserat på 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 \pm SD) beräknades för en dos på 8 mg/kg tocilizumab givet var fjärde vecka: steady-state area under kurva (AUC) = $38\ 000 \pm 13\ 000$ $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, dalkoncentration (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ och maximal koncentration (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ och ackumulationsration för AUC och C_{\max} var små, 1,32 respektive 1,09. Ackumulationsratior 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 (\pm SD) AUC, C_{\min} och C_{\max} för tocilizumab vid steady state $50\ 000 \pm 16\ 800$ $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ respektive $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g}/\text{ml}$, 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).

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.

Eliminering

Efter intravenös dosering genomgår tocilizumab bifasisk eliminering från cirkulationen. Totalt clearance av tocilizumab var koncentrationsberoende och är summan av linjärt och icke-linjärt clearance. Linjärt clearance beräknades som en parameter i den populationsfarmakokinetiska analysen och var 9,5 ml/h. 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.

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.

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.

Subkutan användning

Patienter med RA

Farmakokinetiken för tocilizumab fastställdes genom en populationsfarmakokinetisk analys av en databas baserad på 3 552 RA-patienter som behandlats med 162 mg subkutant tocilizumab varje vecka, 162 mg subkutant tocilizumab varannan vecka, eller 4 eller 8 mg/kg intravenöst tocilizumab var fjärde vecka under 24 veckor.

De farmakokinetiska parametrarna för tocilizumab ändrades inte över tid. För en tocilizumab-dos på 162 mg givet varje vecka var det predikterade medelvärdet (\pm SD) vid steady-state för $AUC_{1\text{vecka}}$ 7 970 \pm 3 432 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, C_{min} 43,0 \pm 19,8 $\mu\text{g/ml}$ och C_{max} 49,8 \pm 21,0 $\mu\text{g/mL}$. Ackumulationsratio var för AUC 6,32, för C_{min} 6,30 och för C_{max} 5,27. Steady state uppnåddes efter 12 veckor för AUC , C_{min} och C_{max} .

För en tocilizumab-dos på 162 mg givet varannan vecka var det predikterade medelvärdet (\pm SD) vid steady-state för $AUC_{2\text{veckor}}$ 3 430 \pm 2 660 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, C_{min} 5,7 \pm 6,8 $\mu\text{g/ml}$ och C_{max} 13,2 \pm 8,8 $\mu\text{g/ml}$. Ackumulationsratio var för AUC 2,67, för C_{min} 6,02 och för C_{max} 2,12. Steady state uppnåddes efter 12 veckor för AUC och C_{min} och efter 10 veckor för C_{max} .

Absorption

Efter subkutan administrering var tiden till maximal serumkoncentration av tocilizumab, t_{max} 2,8 dagar hos RA-patienter. Biotillgängligheten för den subkutana formuleringen var 79 %.

Eliminering

För subkutan administrering vid steady state är den koncentrationsberoende skenbara halveringstiden upp till 13 dagar för en dos på 162 mg varje vecka och 5 dagar för en dos på 162 mg varannan vecka hos patienter med RA.

Subkutan användning

Patienter med sJIA

Farmakokinetiken för tocilizumab hos sJIA-patienter karakteriserades genom en populationsfarmakokinetisk analys som inkluderade 140 patienter som behandlades med 8 mg/kg intravenöst varannan vecka (patienter med en vikt \geq 30 kg), 12 mg/kg intravenöst varannan vecka (patienter med en vikt under 30 kg), 162 mg subkutant varje vecka (patienter med en vikt \geq 30 kg), 162 mg subkutant var 10:e dag eller varannan vecka (patienter med en vikt under 30 kg).

Begränsade data finns tillgängliga avseende exponering efter subkutan administrering av tocilizumab hos sJIA-patienter under 2 år och med en kroppsvikt mindre än 10 kg.

Patienter med sJIA måste ha en kroppsvikt på minst 10 kg när de ges tocilizumab subkutant (se avsnitt 4.2).

Tabell 8. Predikterat medelvärde \pm SD farmakokinetiska parametrar vid steady-state efter subkutan dosering hos patienter med sJIA

Farmakokinetiska parametrar för tocilizumab	162 mg varje vecka ≥ 30 kg	162 mg varannan vecka under 30 kg
C _{max} (µg/ml)	99,8 ± 46,2	134 ± 58,6
C _{min} (µg/ml)	79,2 ± 35,6	65,9 ± 31,3
C _{medel} (µg/ml)	91,3 ± 40,4	101 ± 43,2
Ackumulerat C _{max}	3,66	1,88
Ackumulerat C _{min}	4,39	3,21
Ackumulerat C _{medel} eller AUC _τ *	4,28	2,27

*τ = 1 vecka eller 2 veckor för de två subkutana behandlingsregimerna

Efter subkutan dosering uppnåddes ungefär 90 % av steady-state vid vecka 12 för både dosering med 162 mg varje vecka och dosering med 162 mg varannan vecka.

Absorption

Efter subkutan administrering var halveringstiden för absorption ungefär 2 dagar och biotillgängligheten för den subkutana formuleringen 95 % hos sJIA-patienter.

Distribution

Hos pediatrika patienter med sJIA var den centrala distributionsvolymen 1,87 l och den perifera distributionsvolymen var 2,14 l, resulterande i en distributionsvolym vid steady-state på 4,01 l.

Eliminering

Totalt clearance av tocilizumab var koncentrationsberoende och är summan av linjärt och icke-linjärt clearance. Linjärt clearance beräknades som en parameter i den populationsfarmakokinetiska analysen och var 5,7 ml/timme hos pediatrika patienter med systemisk juvenil idiopatisk artrit. Efter subkutan administrering är den effektiva halveringstiden för tocilizumab hos sJIA-patienter upp till 14 dagar för både doseringen 162 mg varje vecka och 162 mg varannan vecka under ett doseringsintervall vid steady state.

Subkutan användning

Patienter med pJIA

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

Tabell 9. Predikterat medelvärde ± SD farmakokinetiska parametrar vid steady-state efter subkutan dosering hos patienter med pJIA

Farmakokinetiska parametrar för tocilizumab	162 mg varannan vecka ≥ 30 kg	162 mg var tredje vecka under 30 kg
C _{max} (µg/ml)	29,4 ± 13,5	75,5 ± 24,1
C _{min} (µg/ml)	11,8 ± 7,08	18,4 ± 12,9
C _{medel} (µg/ml)	21,7 ± 10,4	45,5 ± 19,8
Ackumulerat C _{max}	1,72	1,32
Ackumulerat C _{min}	3,58	2,08
Ackumulerat C _{medel} eller AUC _τ *	2,04	1,46

*τ = 2 vecka eller 3 veckor för de två subkutana behandlingsregimerna

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). Efter subkutan dosering uppnåddes ungefär 90 % av steady-state vid vecka 12 för både doseringen med 162 mg varannan vecka och doseringen med 162 mg var tredje vecka.

Absorption

Efter subkutan administrering var halveringstiden för absorption ungefär 2 dagar och biotillgängligheten för den subkutana formuleringen 96 % hos pJIA-patienter.

Distribution

Hos pediatrika patienter med pJIA var den centrala distributionsvolymen 1,97 l och den perifera distributionsvolymen var 2,03 l, resulterande i en distributionsvolym vid steady-state på 4,0 l.

Eliminering

Populationsfarmakokinetisk analys för pJIA-patienter visade att kroppsstorlek påverkar linjärt clearance. Därför bör dosering baserad på kroppsvikt övervägas (se tabell 9).

Efter subkutan administrering är den effektiva halveringstiden för tocilizumab hos pJIA-patienter upp till 10 dagar för patienter med en kroppsvikt < 30 kg (162 mg subkutant var tredje vecka) och upp till 7 dagar för patienter med en kroppsvikt ≥ 30 kg (162 mg subkutant varannan vecka) under ett doseringsintervall vid steady state. Efter intravenös administrering genomgår tocilizumab en bifasisk eliminering från cirkulationen. Totalt clearance för tocilizumab var koncentrationsberoende och är summan av linjärt och icke-linjärt clearance. Linjärt clearance uppskattades som en parameter i den populationsfarmakokinetiska analysen och var 6,25 ml/tim. Koncentrationsberoende icke-linjärt clearance spelar en stor roll vid låga koncentrationer av tocilizumab. När den icke-linjära clearance-vägen mättats, vid högre koncentrationer av tocilizumab, bestäms clearance främst av linjärt clearance.

Subkutan användning

Patienter med GCA

Farmakokinetiken för tocilizumab hos patienter med GCA fastställdes genom en populationsfarmakokinetisk modell från ett analysset bestående av 149 patienter med GCA som behandlats med 162 mg subkutant varje vecka eller 162 mg subkutant varannan vecka. Den utvecklade modellen hade samma struktur som den populationsfarmakokinetiska modell som utvecklats tidigare, baserad på data från patienter med RA (se tabell 10).

Tabell 10. Predikerat medelvärde ± SD farmakokinetiska parametrar vid steady-state efter subkutan dosering hos patienter med GCA

Farmakokinetiska parametrar för tocilizumab	Subkutant	
	162 mg varannan vecka	162 mg varje vecka
C_{\max} (µg/ml)	19.3 ± 12.8	73 ± 30.4
C_{dal} (µg/ml)	11.1 ± 10.3	68.1 ± 29.5
C_{medel} (µg/ml)	16.2 ± 11.8	71.3 ± 30.1
Akkumulerat C_{\max}	2.18	8.88
Akkumulerat C_{dal}	5.61	9.59
Akkumulerat C_{medel} eller AUC_{τ}^*	2.81	10.91

* τ = 2 veckor eller 1 vecka för de två subkutana behandlingsregimerna

Steady state-profilen för tocilizumab givet veckovis var i stort sett jämn med mycket små fluktuationer mellan dal- och maxkoncentration. Fluktuationerna var betydligt större för tocilizumab givet varannan

vecka. Ungefär 90 % av steady state (AUC_{τ}) var uppnått vid vecka 14 i gruppen med dosering varannan vecka och vecka 17 i gruppen med dosering varje vecka.

Baserat på den aktuella karakteriseringen av farmakokinetiken, är dalkoncentrationen av tocilizumab 50 % högre vid steady-state i denna population i förhållande till genomsnittliga koncentrationer i ett omfattande dataset från RA-populationen. Det är inte känt varför dessa skillnader uppstår. Skillnaderna i farmakokinetik är inte kopplade till märkbara skillnader i farmakodynamiska parametrar och den kliniska betydelsen är okänd.

Hos patienter med GCA observerades en högre exponering hos patienter med lägre kroppsvikt. För doseringen 162 mg en gång per vecka var den genomsnittliga koncentrationen vid steady state 51 % högre hos patienter med en kroppsvikt under 60 kg jämfört med patienter med en kroppsvikt mellan 60 och 100 kg. Vid behandling med 162 mg varannan vecka var den genomsnittliga koncentrationen vid steady state 129 % högre hos patienter med en kroppsvikt under 60 kg jämfört med patienter med en kroppsvikt mellan 60 och 100 kg. Det finns enbart begränsad data för patienter över 100 kg (n=7).

Absorption

Efter subkutan administrering hos patienter med GCA var absorptionens $t_{1/2}$ cirka 4 dagar. Biotillgängligheten för den subkutana formuleringen var 0,8. Medianvärdena för T_{max} var 3 dagar efter den veckovisa tocilizumab-dosen och 4,5 dagar efter en dos av tocilizumab varannan vecka.

Distribution

Hos patienter med GCA var den centrala distributionsvolymen 4,09 l, den perifera distributionsvolymen var 3,37 l, vilket resulterar i en distributionsvolym på 7,46 l vid steady state.

Eliminering

Totalt clearance för tocilizumab var koncentrationsberoende och är summan av linjärt och icke-linjärt clearance. Linjärt clearance beräknades som en parameter i den populationsfarmakokinetiska analysen och var 6,7 ml/h hos patienter med GCA.

Vid steady state varierade den effektiva halveringstiden för tocilizumab hos patienter med GCA mellan 18,3 och 18,9 dagar för behandlingsgruppen med 162 mg varje vecka och mellan 4,2 och 7,9 dagar för behandlingsgruppen med 162 mg varannan vecka. Vid höga serumkoncentrationer, när totalt clearance för tocilizumab domineras av linjärt clearance, erhöles en effektiv halveringstid på ungefär 32 dagar med hjälp av estimat från populationsparametrar.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen formell prövning av effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av tocilizumab har utförts. De flesta av patienterna i RA- och GCA prövningspopulationen i den farmakokinetiska analysen hade normal njurfunktion eller lätt nedsatt njurfunktion. Lätt nedsatt njurfunktion (uppskattat kreatininclearance baserat på Cockcroft-Gault ekvation) påverkade inte farmakokinetiken av tocilizumab.

Ungefär en tredjedel av patienterna i GCA-prövningen hade måttligt nedsatt njurfunktion vid prövningsstart (uppskattat kreatininclearance på 30–59 ml/min). Ingen påverkan på tocilizumab-exponering observerades hos dessa patienter.

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ingen formell prövning av effekten av nedsatt leverfunktion på tocilizumab farmakokinetik har genomförts.

Ålder, kön och etnicitet

Populationsfarmakokinetiska analyser hos vuxna patienter med RA och GCA, visade att ålder, kön och etniskt ursprung inte påverkade tocilizumab farmakokinetik.

Resultaten av den populationsfarmakokinetiska analysen för sJIA- och pJIA-patienter bekräftade att kroppsstorlek är den enda variabeln som har en märkbar påverkan på farmakokinetiken av tocilizumab, inklusive eliminering och absorption. Därför bör dosering baserad på kroppsvikt övervägas (se tabell 8 och 9).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data baserad på accepterade prövningar avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet samt reproduktions- och utvecklingstoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

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

Tillgängliga icke-kliniska data finns tillgängliga för 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 toxicitetsprövning på cynomolgusapor eller hos IL-6-deficienta möss.

Tillgängliga icke-kliniska data tyder inte på någon påverkan på fertilitet under behandling med tocilizumab. Inga effekter på endokrint aktiva organ och reproduktionsorgan observerades i en kronisk toxicitetsprövning på cynomolgusapor. Reproduktionsförmågan var inte påverkad hos IL-6-deficienta möss. Tocilizumab som administrerades till cynomolgusapor under tidig dräktighet påvisades inte ha någon direkt eller indirekt skadlig effekt på dräktigheten eller embryo-/fosterutvecklingen. Dock 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 fostertillväxt eller kontrollen av den immunologiska interaktionen mellan moder och foster, kan ett samband med tocilizumab inte uteslutas.

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

Den icke-kliniska säkerhetsprofilen för tocilizumab i cynomolgusapan tyder inte på en skillnad mellan intravenös och subkutan administrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
L-valin
L-metionin
Polysorbat 80 (E 433)
Fosforsyra, koncentrerad (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsprövningar saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får ej frysas. Den förfyllda sprutan kan förvaras i upp till 2 veckor vid högst 30°C efter att den tagits ut ur kylskåpet.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt och fukt känsligt.

Datum och tidpunkt när förpackningen tas ut ur kylskåpet ska anges på kartongen. Kassera sprutan om den har förvarats utanför kylskåp i mer än 2 veckor. Använd inte externa värmekällor, såsom varmt vatten, för att värma den förfyllda sprutan.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,9 ml lösning i en förfylld spruta (typ I-glas) med en fastsatt nål. Sprutan är försluten med ett styvt nålskydd (polypropenskal tätat med elastomer) och en gummikolv (butylgummi med fluoro-resinöverdrag).

Förpackningsstorlek om 4 förfyllda sprutor samt flerförpackning innehållandes 12 (3 förpackningar om 4) förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Tuyory tillhandahålls i en förfylld spruta för engångsbruk försluten i en nålskyddsanordning. Efter att den förfyllda sprutan tagits ut från kylskåpet, ska man vänta i minst 25–30 minuter för att den förfyllda sprutan ska uppnå rumstemperatur (18°C–28°C) innan man injicerar. Sprutan får inte skakas. Efter avlägsnande av locket måste läkemedlet injiceras inom 5 minuter för att förhindra att läkemedlet torkar och blockerar nålen. Om den förfyllda sprutan inte används inom 5 minuter efter att locket har avlägsnats ska den kasseras i en sticksäker behållare och en ny förfylld spruta ska användas. Om du efter att du fört in nålen inte kan trycka ned kolven måste du kassera den förfyllda sprutan i en sticksäker behållare och använda en ny förfylld spruta.

Läkemedlet ska inte användas om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar, har en annan färg än färglös till svagt gulaktig eller om någon del av den förfyllda sprutan verkar vara skadad.

Utförliga instruktioner för administrering av Tuyory med en förfylld spruta finns i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

▼ 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

Tuyory 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna innehåller 162 mg tocilizumab i 0,9 ml lösning.

Tocilizumab är en rekombinant humaniserad, anti-human monoklonal antikropp av immunoglobulin G1- (IgG1) subgruppen.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 162 mg/0,9 ml förfylld injektionspenna innehåller 0,27 mg (0,3 mg/ml) polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion) i förfylld injektionspenna.

Färglös till svagt gul lösning med ett pH på 5,8 – 6,2 och en osmolalitet på 240 – 360 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit (RA)

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

- behandling av svår, aktiv och progressiv RA hos vuxna som inte har behandlats med MTX tidigare.
- behandling av måttlig till svår aktiv 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 (DMARDs) eller tumörnekrosfaktor-(TNF)-hämmare.

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

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

Systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)

Tuyory är indicerat för behandling av aktiv sJIA hos patienter som är 12 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med icke steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAIDs) och systemiska kortikosteroider (se avsnitt 4.2). Tuyory kan ges som monoterapi (vid intolerans mot MTX eller när behandling med MTX är olämplig) eller i kombination med MTX.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

Tuyory, i kombination med metotrexat (MTX), är indicerat för behandling av pJIA (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ samt utvidgad oligoartrit) hos patienter som är 12 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med MTX.

Tuyory kan ges som monoterapi vid intolerans mot MTX eller när fortsatt behandling med MTX är olämplig.

Jättecellsartrit, Giant cell arterititis (GCA)

Tuyory är indicerat för behandling av jättecellsartrit GCA hos vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Subkutan beredning av tocilizumab administreras med en förfylld injektionspenna för engångsbruk. Behandling ska initieras av sjukvårdspersonal med erfarenhet av att diagnosticera och behandla RA, sJIA, pJIA och/eller GCA.

Den förfyllda injektionspennan ska inte användas för att behandla patienter under 12 års ålder eftersom det finns en potentiell risk för intramuskulär injektion, på grund av ett tunnare lager av subkutan vävnad.

Första injektionen ska ges i närvaro av kvalificerad sjukvårdspersonal. En patient eller förälder/vårdnadshavare kan injicera läkemedlet själv endast om läkaren bedömer att det är lämpligt och patienten eller förälder/vårdnadshavare godkänner medicinsk uppföljning efter behov och har utbildats i korrekt injektionsteknik.

Patienter som övergår från intravenös till subkutan administrering bör ta sin första subkutana dos vid tidpunkten för nästa schemalagda intravenösa dos i närvaro av kvalificerad sjukvårdspersonal.

Alla patienter som behandlas med Tuyory ska få ett patientkort.

Patientens eller patientens föräldrars/vårdnadshavares förmåga att injicera subkutant Tuyory hemma bör bedömas. Patienter eller föräldern/vårdnadshavaren ska instrueras att informera sjukvårdspersonal innan nästa dos administreras om de upplever symtom på en allergisk reaktion. Patienter bör omedelbart söka akutvård om de utvecklar symtom på allvarliga allergiska reaktioner (se avsnitt 4.4).

Dosering

Patienter med RA

Den rekommenderade doseringen är en subkutan dos på 162 mg en gång per vecka.

Data avseende patienter som byter från tocilizumab intravenös formulering till tocilizumab subkutan formulering med fast dos är begränsad. Doseringsintervallet på en gång i veckan bör följas.

Patienter som byter från intravenös till subkutan formulering bör ta sin första subkutana dos vid tidpunkten för nästa schemalagda intravenösa dos i närvaro av kvalificerad sjukvårdspersonal.

Patienter med GCA

Den rekommenderade doseringen är en subkutan dos på 162 mg en gång per vecka i kombination med uttrappande dos av glukokortikoider. Läkemedlet kan ges ensamt efter avslutad behandling med

glukokortikoider. Tocilizumab i monoterapi bör inte användas vid behandling av akuta skov (se avsnitt 4.4).

Baserat på den kroniska karaktären av GCA bör behandling längre än 52 veckor styras av sjukdomsaktivitet, läkares bedömning och patientens önskan.

Patienter med RA och GCA

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

- Onormala leverenzymvärden

Laboratorievärde	Åtgärd
> 1 till 3 x ULN (övre gräns för normalvärde)	Dosjustera samtidigt givet DMARDs (RA) eller immunomodulerande läkemedel (GCA) om lämpligt. Vid ihållande ökningar i detta intervall, öka doseringsintervallet av tocilizumab till en injektion varannan vecka eller avbryt behandlingen tills alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) har normaliserats. Återuppta veckovis eller varannan veckas behandling efter klinisk bedömning.
> 3 till 5 x ULN	Avbryt behandlingsdoseringen till dess att värdet är < 3 x ULN och följ rekommendationerna ovan för > 1 till 3 x ULN. Vid ihållande ökningar > 3 x ULN (bekräftat med upprepad provtagning, se avsnitt 4.4) avsluta behandlingen.
> 5 x ULN	Avsluta behandlingen.

- Lågt absolut antal neutrofiler (ANC)

Hos patienter som inte tidigare behandlats med tocilizumab rekommenderas inte initiering hos patienter med ANC under $2 \times 10^9/l$.

Laboratorievärde (celler $\times 10^9/l$)	Åtgärd
ANC > 1	Fortsätt dosering.
ANC 0,5 till 1	Avbryt tocilizumab-dosering. När ANC ökar > $1 \times 10^9/l$, återuppta behandlingsdoseringen varannan vecka och öka till veckodosering efter klinisk bedömning.
ANC < 0.5	Avsluta behandlingen.

- Lågt antal trombocyter

Laboratorievärde (celler $\times 10^3/\mu l$)	Åtgärd

det kan finnas många samtida sjukdomstillstånd som kan påverka laboratorievärden vid sJIA eller pJIA, bör beslut om att avsluta tocilizumab-behandling på grund av onormala laboratorievärden baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

- Onormala leverenzymvärden

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

- Lågt absolut antal neutrofiler (ANC)

Laboratorievärde (celler × 10 ⁹ /l)	Åtgärd
ANC > 1	Fortsätt dosering.
ANC 0,5 till 1	Avbryt tocilizumab-doseringen. När ANC ökar > 1 x 10 ⁹ /l, återuppta behandlingen.
ANC < 0.5	Avsluta tocilizumab. Beslut om att avsluta behandlingen hos patienter med sJIA eller pJIA på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

- Lågt antal trombocyter

Laboratorievärde (celler × 10 ³ /l)	Åtgärd
50 till 100	Justera dosen av samtidigt givet MTX om lämpligt. Avbryt tocilizumab-dosering. När antalet trombocyter > 100 x 10 ³ / µl, återuppta behandlingen.
< 50	Avsluta tocilizumab. Beslut om att avsluta behandlingen hos patienter med sJIA eller pJIA på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

Minskning av doseringsfrekvensen av tocilizumab på grund av onormala laboratorievärden har inte studerats hos patienter med sJIA eller pJIA.

Säkerhet och effekt av subkutan tocilizumab hos barn med andra tillstånd än sJIA eller pJIA har inte fastställts.

Tillgängliga data från den intravenösa formuleringen tyder på att klinisk förbättring observeras inom 12 veckor efter behandling med tocilizumab inleds. Fortsatt behandling ska noggrant övervägas hos en patient som inte uppvisar någon förbättring inom denna tidsram.

Glömd dos

Om en sJIA-patient glömmer en subkutan veckodos med tocilizumab inom 7 dagar efter den schemalagda dosen ska han/hon instrueras att ta den glömda dosen vid nästa schemalagda dag. Om en patient glömmer en subkutan dos med tocilizumab som tas varannan vecka inom 7 dagar efter den schemalagda dosen, ska han/hon instrueras att ta den glömda dosen omedelbart och nästa dos på nästa schemalagda dag.

Om en pJIA-patient glömmer en subkutan dos inom 7 dagar efter den schemalagda dosen ska han/hon instrueras att ta den glömda dosen omedelbart och nästa dos på nästa schemalagda dag. Om en patient glömmer en subkutan dos av tocilizumab med mer än 7 dagar efter den schemalagda dosen eller är osäker på när tocilizumab-dosen ska tas, bör han/hon kontakta läkare eller apotekspersonal.

Administreringssätt

Detta läkemedel är avsedd för subkutan användning.

Efter adekvat träning i injektionsteknik kan patienter själva injicera läkemedlet om deras läkare bedömer att detta är lämpligt. Det totala innehållet (0,9 ml) av den förfyllda injektionspennan ska administreras som subkutan injektion. Rekommenderade injektionsställen (mage, lår och överarm) bör alterneras och injektioner ska aldrig ges i leverfläckar, ärr eller områden där huden är öm, har blåmärken, är röd, hård eller skadad.

Den förfyllda injektionspennan får inte skakas.

Omfattande instruktioner för administrering av Tuyory förfylld injektionspenna finns i bipacksedeln, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

Aktiva, svåra infektioner (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Tuyory subkutan läkemedelsform är inte avsedd för intravenös administrering.

Tuyory subkutan formulering är inte avsedd att ges till barn med sJIA som väger mindre än 10 kg.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer tydligt dokumenteras.

Alla indikationer

Infektioner

Allvarliga och ibland dödliga infektioner har rapporterats hos patienter som fått immunosuppressiva medel inklusive tocilizumab (se avsnitt 4.8). 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 dess att infektionen är under kontroll (se avsnitt 4.8). Sjukvårdspersonal ska iaktta försiktighet vid övervägande av behandling med detta läkemedel 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 immunosuppressiva läkemedel som tocilizumab rekommenderas regelbunden övervakning för att tidigt upptäcka allvarliga infektioner eftersom tecken och symtom på akut inflammation kan försvagas, grund av en minskning av akutfasreaktanter. 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 (vilket inkluderar yngre barn med sJIA och 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 (TB)

I likhet med det som rekommenderas för andra biologiska behandlingar, ska patienter med RA, pJIA och sJIA 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 resultat för tuberkulinhud och interferon-gammablod TB-tester, speciellt hos patienter som är svårt sjuka eller immunsupprimerade patienter.

Patienter och föräldrar/vårdnadshavare till patienter med sJIA och pJIA, bör rådask att söka medicinsk rådgivning om tecken eller symtom (t.ex. ihållande hosta, avmagring/viktminskning, subfebrilitet) på en tuberkulos uppstår under eller efter behandling med detta läkemedel.

Viral reaktivering

Viral reaktivering (t.ex. hepatit B virus) har rapporterats vid biologisk behandling av RA. Iprövningarna med tocilizumab exkluderades patienter som screenats positiva mot hepatit.

Komplikationer av divertikulit

Händelser av tarmperforationer som komplikationer av divertikulit har rapporterats som mindre vanligt förekommande hos patienter som behandlats med tocilizumab (se avsnitt 4.8). Detta läkemedel 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 ska omedelbart utredas för tidig identifiering av divertikulit som kan vara kopplat med gastrointestinal perforation.

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, 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 behandlingar med tocilizumab även om de har premedicerats med steroider och antihistaminer. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig överkänslighetsreaktion uppstår ska administreringen av tocilizumab omedelbart avbrytas. Lämplig behandling skasättas in och behandlingen ska permanent avslutas.

Aktiv leversjukdom och nedsatt leverfunktion

Behandling med tocilizumab, särskilt vid samtidig administrering av MTX, 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

Övergående eller återkommande lätta till måttliga förhöjningar av levertransaminaser rapporterats vid behandling med tocilizumab som vanligt förekommande (se avsnitt 4.8). En ökad frekvens av dessa förhöjningar observerades när potentiellt levertoxiska läkemedel (t.ex. MTX) 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 behandlingen inletts. Fall av leversvikt som krävt levertransplantation har rapporterats. Patienter ska uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård om de upplever tecken eller symtom på leverskada.

Försiktighet bör iakttas vid övervägande att inleda behandling hos patienter med förhöjning av ALAT eller ASAT > 1,5 x ULN. Hos patienter med ALAT eller ASAT > 5 x ULN, rekommenderas inte att inleda behandling.

Hos patienter med RA, GCA, pJIA och sJIA bör ALAT/ASAT följas 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, bör behandlingen avbrytas.

Hematologiska avvikelser

Minskning i antal neutrofiler och trombocyter har förekommit efter behandling med 8 mg/kg tocilizumab i kombination med MTX (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 om patienten har ett ANC under $2 \times 10^9/l$. Försiktighet ska iakttas vid övervägande att inleda behandling hos patienter med lågt antal trombocyter (dvs trombocytantal under $100 \times 10^3/\mu l$). Hos patienter som utvecklar ett ANC < $0,5 \times 10^9/l$ eller ett trombocytantal < $50 \times 10^3/\mu l$ rekommenderas inte fortsatt behandling.

Allvarlig neutropeni kan vara kopplat till 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 prövningar med tocilizumab.

Hos patienter med RA eller GCA bör antalet neutrofiler och trombocyter mätas 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 administreringen och därefter enligt klinisk praxis, se avsnitt 4.2.

Lipidparametrar

Förhöjningar av lipidparametrar inkluderande total kolesterol, 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 alla patienter bör bedömning av lipidparametrar utföras 4 till 8 veckor efter att behandlingen 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 demyeliniserings-rubbningar. 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. Kliniska data är otillräckliga för att fastställa den potentiella incidensen av malignitet efter exponering för tocilizumab. Säkerhetsutvärderingar över lång tid pågår.

Vaccinationer

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

Kardiovaskulär risk

Patienter med RA har ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar. Riskfaktorer (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi) ska 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. Detta läkemedel rekommenderas inte att användas tillsammans med andra biologiska läkemedel.

Patienter med GCA

Tocilizumab i monoterapi bör inte användas för behandling av akuta skov då effekten av denna typ av behandling inte har fastställts. Glukokortikoider ska ges enligt medicinsk bedömning och riktlinjer.

Patienter med sJIA

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

Polysorbat

Detta läkemedel innehåller 0,27 mg polysorbat 80 i 162 mg/0,9 ml förfylld injektionspenna vilket motsvarar 0,3 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Patienters kända allergier ska beaktas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsprövningar har endast utförts på vuxna.

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

Farmakokinetiska populationsanalyser visade inga effekter av MTX, (NSAID) eller kortikosteroider på tocilizumab clearance hos patienter med RA. Ingen effekt av kumulativ kortikosteroiddos på tocilizumab-exponering observerades hos patienter med GCA.

Uttrycket av CYP450-leverenzymerna 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-prövningar med humana hepatocytkulturer visade att IL-6 orsakade en reduktion i uttrycket av CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-enzym. Tocilizumab normaliserar uttrycket av dessa enzymer.

I en prövning 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 ska patienter som tar läkemedel som är individuellt dosjusterade och som metaboliseras via CYP450 3A4, 1A2 eller 2C9 (t.ex. metylprednisolon, dexametason, (med risk för utsättningsymtom 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 tocilizumab 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 prövning på djur har visat en ökad risk för spontanaborter/embryo-fetal död vid höga doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Tuyory ska inte 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 måste tas om huruvida amning ska avbrytas respektive behandling med Tuyory ska avbrytas/avstås med hänsyn till barnets nytta av att ammas och kvinnans nytta av behandling.

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

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen har studerats hos 4 510 patienter som exponerats för tocilizumab i kliniska prövningar, majoriteten av patienterna deltog i RA-prövningar (n=4 009) för vuxna. Övrig erfarenhet kommer från GCA-prövningar (n=149), pJIA (n=240) och sJIA (n=112). Tocilizumabs säkerhetsprofil för dessa indikationer är likartad och odifferentierad.

De vanligast rapporterade biverkningarna (var övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, huvudvärk, hypertoni och förhöjt ALAT.

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

Tabell över biverkningar

Biverkningar från kliniska prövningar och/eller spontana fallrapporter som rapporterats efter marknadsintroduktionen av tocilizumab, litteraturfall och fall från icke-interventionsprövningsprogram är listade i tabell 1 och i tabell 2 är kategoriserade efter MedDRA organsystem (SOC). Motsvarande frekvenskategori för varje biverkning baseras på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och där frekvensen inte är känd (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar som förekom hos patienter som behandlats med tocilizumab

MedDRA Organsystem	Frekvenskategorier med rekommenderade termer				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	Cellulit, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulit		
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, Neutropeni, Hypofibrinogenemi			
Immunsystemet				Anafylaxi (dödlig) ^{1,2,3}	
Endokrina systemet			Hypotyrios		
Metabolism och nutrition	Hyperkolesterolemi*		Hypertriglyceridemi		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, Yrsel			
Ögon		Konjunktivit			
Blodkärl		Hypertoni			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta, Dyspné			
Magtarmkanalen		Buksmärta, Sår i munhålan, Gastrit	Stomatit, Magsår		
Lever och gallvägar				Läkemedelsinducerad leverskada, Hepatit, Ikterus	Leversvikt
Hud- och subkutanvävnad		Utslag, Klåda, Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom ³	

Njuror och urinvägar			Nefrolitiasis		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället	Perifert ödem, Överkänslighetsreaktioner			
Undersökningar		Förhöjda levertransaminaser, Viktökning, Ökning av totalt bilirubin*			

* Inkluderar förhöjda värden uppmätta som en del av rutinmässig monitorering av lab-värden (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 prövningar. Frekvenskategorin uppskattades till den övre gränsen för 95 % konfidensintervall, beräknat på det totala antalet patienter som exponerats för tocilizumab i kliniska prövningar.

Beskrivning av utvalda biverkningar (subkutan användning)

Patienter med RA

Säkerheten av subkutan injicerat tocilizumab vid RA har studerats i en dubbel-blind, kontrollerad multicenterprövning, SC-I. SC-I var en non inferiority-prövning där effekt och säkerhet av 162 mg injicerat varje vecka jämfördes med 8 mg/kg givet intravenöst hos 1 262 patienter med reumatoid artrit. Alla patienter behandlades även med icke-biologiskt DMARD. Säkerheten och immunogeniciteten som observerades för subkutan injicerat tocilizumab var jämförbara med den kända säkerhetsprofilen för intravenöst tocilizumab och inga nya eller oväntade biverkningar observerades (se tabell 1). En högre frekvens av reaktioner vid injektionsstället observerades i de subkutana grupperna jämfört med de intravenösa grupperna som fick subkutana placeboinjektioner.

Reaktioner vid injektionsstället

Under den 6 månader långa kontrollerade perioden i SC-I, var frekvensen av reaktioner vid injektionsstället 10,1 % (64/631) för den subkutana tocilizumab-gruppen och 2,4 % (15/631) för den subkutana placebo- (intravenösa) gruppen, båda grupperna fick veckovisa injektioner. Reaktionerna vid injektionsstället (inklusive erytem, klåda, smärta och hematoma) var milda till måttliga i svårighetsgrad. Majoriteten av reaktionerna gick över utan någon behandling och ingen krävde utsättning av läkemedlet.

Neutrofiler

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningen för tocilizumab, SC-I, förekom en minskning i antalet neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ hos 2,9 % av patienterna som fick subkutan veckodos.

Det fanns inget tydligt samband mellan minskning i neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ och förekomst av allvarliga infektioner.

Trombocyter

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningen för tocilizumab, SC-I, hade ingen av patienterna som fick subkutan veckodos en minskning av antalet trombocyter till $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Förhöjning av levertransaminaser

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningen för tocilizumab, SC-I, förekom en ökning av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times ULN$ hos 6,5 % respektive 1,4 % av patienterna som fick subkutan veckodos.

Lipidparametrar

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningen för tocilizumab, SC-I, förekom en ihållande ökning av total kolesterol > 6,2 mmol/l (240 mg/dl) hos 19 % av patienterna och en ihållande ökning av LDL till $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) hos 9 % av patienterna som fick subkutan veckodos.

Patienter med sJIA

Säkerhetsprofilen av subkutan tocilizumab utvärderades hos 51 pediatrika patienter (1 till 17 år gamla) med sJIA. I allmänhet liknade biverkningsprofilen hos patienter med sJIA den som setts hos RA-patienter (se avsnitt 4.8).

Infektioner

Frekvensen av infektioner hos sJIA-patienter som behandlats med subkutan tocilizumab var jämförbar med sJIA-patienter som behandlats med intravenöst tocilizumab.

Reaktioner vid injektionsstället

I den subkutana prövningen (WA28118) upplevde totalt 41,2 % (21/51) av sJIA-patienterna reaktioner vid injektionsstället efter subkutan tocilizumab. De vanligaste reaktionerna vid injektionsstället var erytem, pruritus, smärta och svullnad. Majoriteten av de rapporterade reaktionerna vid injektionsstället var grad 1 händelser och alla rapporterade reaktioner vid injektionsstället var icke allvarliga. Ingen av händelserna krävde att patienten avslutade eller avbröt behandlingen.

Avvikande laboratorievärden

I den 52 veckor långa öppna subkutana prövningen (WA28118) förekom en minskning i antalet neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ hos 23,5 % av patienterna som behandlades med subkutan tocilizumab. En minskning i antalet trombocyter till under $100 \times 10^3/\mu l$ förekom hos 2 % av patienterna som behandlades med subkutan tocilizumab. En förhöjning av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN förekom hos 9,8 % respektive 4 % av patienterna som behandlades med subkutan tocilizumab.

Lipidparametrar

I den 52 veckor långa öppna subkutana prövningen (WA28118) förekom hos 23,4 % av patienterna efter prövningsstart en ökning av LDL-kolesterolvärdet till ≥ 130 mg/dl och hos 35,4 % av patienterna en ökning av totalt kolesterolvärde till ≥ 200 mg/dl någon gång under prövningsbehandlingen.

Patienter med pJIA

Säkerhetsprofilen av subkutan tocilizumab har även utvärderats hos 52 pediatrika patienter med pJIA. Den totala exponeringen för alla pJIA-patienter som exponerats för tocilizumab var 184,4 patientår för intravenöst tocilizumab och 50,4 patientår för subkutan tocilizumab. Den observerade säkerhetsprofilen hos pJIA-patienter överensstämde generellt med den tidigare kända säkerhetsprofilen för tocilizumab med undantag från reaktioner vid injektionsstället (se tabell 1). En högre frekvens av pJIA-patienter upplevde reaktioner vid injektionsstället efter subkutana injektioner jämfört med vuxna patienter med RA.

Infektioner

I prövningen med subkutan tocilizumab var frekvensen av infektioner hos pJIA-patienter som behandlats med subkutan tocilizumab jämförbar med pJIA-patienter som behandlats med intravenöst tocilizumab.

Reaktioner vid injektionsstället

Totalt förekom hos 28,8 % (15/52) av pJIA-patienterna reaktioner vid injektionsstället efter subkutan tocilizumab. Dessa reaktioner vid injektionsstället inträffade hos 44 % av patienterna som vägde ≥ 30 kg jämfört med 14,8 % av patienterna med en vikt under 30 kg. Den vanligaste reaktionen var erytem vid injektionsstället, svullnad, hematom, smärta och pruritus. Alla rapporterade reaktioner vid injektionsstället var av icke allvarlig grad 1 händelser och ingen av händelserna krävde att patienten avslutade eller avbröt behandlingen.

Avvikande laboratorievärden

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden hos hela populationen som exponerats för tocilizumab förekom en minskning i antalet neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ hos 15,4 % av patienterna som behandlades med subkutant tocilizumab. En förhöjning av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ förekom hos 9,6 % respektive 3,8 % av patienterna som behandlades med subkutant tocilizumab. Inga patienter som behandlades med subkutant tocilizumab upplevde en minskning i antalet trombocyter $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Lipidparametrar

I den subkutana prövningen förekom hos 14,3 % av patienterna efter prövningsstart en ökning av LDL-kolesterolvärde till $\geq 130 \text{ mg/dl}$ och hos 12,8 % en ökning av totalkolesterolvärde till $\geq 200 \text{ mg/dl}$ någon gång under prövningsbehandlingen.

Patienter med GCA

Säkerheten av subkutant tocilizumab har studerats i en fas III-prövning (WA28119) med 251 GCA-patienter. Den totala durationen i patientår för populationen som exponerats för tocilizumab var 138,5 patientår under den 12 månader långa dubbelblindade, placebokontrollerade fasen av prövningen. Den observerade säkerhetsprofilen för grupperna som behandlats överensstämde med den tidigare kända säkerhetsprofilen för tocilizumab (se tabell 1).

Infektion

Frekvensen av infektioner/allvarliga infektioner var jämförbar mellan gruppen som fick tocilizumab veckovis (200,2/9,7 fall per 100 patientår) och gruppen som fick placebo plus 26 veckor med en uttrappande dos av prednison (156,0/4,2 fall per 100 patientår) och gruppen med placebo plus 52 veckor med en uttrappande dos (210,2/12,5 fall per 100 patientår).

Reaktioner vid injektionsstället

Totalt 6 % (6/100) av patienterna i gruppen med veckovis behandling med subkutant tocilizumab rapporterade en biverkan av den subkutana injektionen vid injektionsstället. Ingen av reaktionerna vid injektionsstället rapporterades som en allvarlig biverkan eller krävde att behandlingen avslutades.

Neutrofiler

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 månader långa kontrollerade kliniska prövningen med tocilizumab, förekom en minskning i antalet neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ hos 4 % av patienterna i gruppen som fick subkutant tocilizumab veckovis. Detta observerades inte i någon av grupperna som fick placebo plus en uttrappande dos av prednison.

Trombocyter

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 månader långa kontrollerade kliniska prövningen med tocilizumab, hade en patient (1 %, 1/100) i gruppen med subkutant tocilizumab veckovis en enstaka övergående förekomst av minskning i antalet trombocyter till $< 100 \times 10^3 / \mu l$. Minskningen inträffade utan att någon blödning uppstod. En minskning i antalet trombocyter till under $100 \times 10^3 / \mu l$ observerades inte i någon av grupperna som fick placebo plus en uttrappande dos av prednison.

Förhöjning av levertransaminaser

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 månader långa kontrollerade kliniska prövningen med tocilizumab förekom en förhöjning av ALAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 3 % av patienterna i gruppen med subkutant tocilizumab veckovis jämfört med 2 % i gruppen som fick placebo plus 52 veckor med en uttrappande dos av prednison och ingen patient i gruppen som fick placebo plus 26 veckor med en uttrappande dos av prednison. En förhöjning av ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ förekom hos 1 % av patienterna i gruppen med subkutant tocilizumab veckovis jämfört med ingen patient i grupperna som fick placebo plus en uttrappande dos av prednison.

Lipidparametrar

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 månader långa kontrollerade kliniska prövningen med tocilizumab förekom hos 34 % av alla patienter en bibehållen ökning av

totalt kolesterol > 6,2 mmol/l (240 mg/dl) och hos 15 % av patienterna i gruppen som fick subkutant tocilizumab veckovis förekom en bibehållen ökning av LDL till $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl).

Beskrivning av utvalda biverkningar (intravenös användning)

Patienter med RA

Säkerheten av tocilizumab har studerats i 5 fas III, dubbelblinda kontrollerade prövningar samt i prövningarnas förlängningsfaser (se avsnitt 5.1).

Den *helhetskontrollerade* populationen inkluderar alla patienter från de dubbelblinda faserna av varje huvudprövning från randomisering tills antingen första förändring av behandlingsregimen eller två år har uppnåtts. Kontrollperioden 4 av prövningarna var 6 månader och i en prövning upp till 2 år. I de dubbelblinda, kontrollerade prövningarna fick 774 patienter tocilizumab 4 mg/kg tocilizumab i kombination med MTX, 1 870 patienter fick 8 mg/kg tocilizumab i kombination med MTX/andra DMARDs och 288 patienter fick 8 mg/kg tocilizumab som monoterapi.

Den *helhetsexponerade* populationen omfattar alla patienter som behandlats med minst en dos av tocilizumab antingen i den dubbelblinda kontrollerade fasen eller i prövningarnas öppna förlängningsfaser. Av dessa 4 009 patienter fick 3 577 behandling i minst 6 månader, 3 296 i minst 1 år, 2 806 fick behandling i minst 2 år och 1 222 i 3 år.

Infektioner

I de kontrollerade prövningarna 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 prövningarna under 6 månader var frekvensen av allvarliga infektioner vid behandling med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs 5,3 fall per 100 patientårs exponering jämfört med 3,9 fall per 100 patientårs exponering i gruppen med placebo plus DMARD. I monoterapiprövningen 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 MTX.

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 också 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 prövningarna 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 behandling rapporterades främst som komplikationer av divertikulit inklusive generaliserad purulent bukhinneinflammation, nedre gastrointestinal perforation, fistlar och abscess.

Infusionsrelaterade reaktioner

I de kontrollerade prövningarna under 6 månader rapporterades biverkningar i samband med infusion (utvalda händelser som uppstår under eller inom 24 timmar efter infusion) hos 6,9 % av patienterna i gruppen med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD och hos 5,1 % av patienterna i gruppen med placebo

plus DMARD. Rapporterade fall under infusion var primärt episoder av hypertoni. Fall rapporterades inom 24 timmar efter avslutande av en infusion var huvudvärk och hudreaktioner (utslag och klåda). 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 i de kontrollerade och öppna kliniska prövningarna. 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 intravenöst tocilizumab efter godkännandet (se avsnitt 4.4).

Neutrofiler

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

Mönstret och incidensen av minskning av antal neutrofiler kvarstod oförändrad i långtidsuppföljningen och under den dubbelblinda kontrollperioden i jämförelse med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningarna.

Trombocyter

I de kontrollerade prövningarna under 6 månader förekom minskning i antal trombocyter under $100 \times 10^3/\mu l$ hos 1,7 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs jämfört med < 1 % hos de som fick placebo plus DMARDs. Dessa minskningar inträffade utan att blödningar uppstod.

Mönstret och incidensen av minskning av antal trombocyter kvarstod oförändrad i långtidsuppföljningen och under den dubbelblinda kontrollperioden i jämförelse med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningarna.

Mycket sällsynta rapporter om pancytopeni har förekommit efter marknadsintroduktionen.

Förhöjning av levertransaminaser

I de kontrollerade prövningarna 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 MTX och hos 6,5 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs jämfört med 1,5 % av patienterna som fick placebo plus DMARDs.

Tillägg av potentiella levertoxiska läkemedel (t.ex. MTX) 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 laborativvärde, var 6,2 % av patienterna som behandlades med 8 mg/kg tocilizumab + DMARD under den dubbel-blinda 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 i långtidsuppföljningen och under den dubbelblinda kontrollperioden förblev jämförbara med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningarna.

Lipidparametrar

Under den 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningarna rapporterades förhöjningar av lipidparametrar såsom totalt kolesterol, triglycerider, LDL-kolesterol och/eller HDL-kolesterol som

vanligt förekommande. Rutinmässig provtagning visade att ungefär 24 % av patienterna som behandlades med tocilizumab i kliniska prövningar fick kvarstående förhöjningar av totalt kolesterol \geq 6,2 mmol/l, med 15 % som fick kvarstående förhöjning av LDL till \geq 4,1 mmol/l. Förhöjningar av lipidparametrar svarade på behandling med lipidsänkande läkemedel.

Mönstret och incidensen av förhöjningar av lipidparametrar i långtidsuppföljningen och under den dubbelblinda kontrollperioden förblev jämförbara med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska prövningarna.

Hudreaktioner

Sällsynta fall av Stevens-Johnsons syndrom har rapporterats efter marknads godkännandet.

Immunogenicitet

Anti-tocilizumab-antikroppar kan utvecklas under behandling med tocilizumab. Korrelation mellan antikropsutveckling 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 Överdoser

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.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Tuyory 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 (mIL-6R och sIL-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 RA-prövningar med tocilizumab observerades snabba minskningar i CRP, erytrocytsedimentationshastigheten (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.

I den kliniska GCA-prövningen WA28119, observerades liknande snabba minskningar av CRP och sänka tillsammans med en något ökad medel-korpuskulär hemoglobinkoncentration. Hos friska personer som fick tocilizumab intravenöst i doser mellan 2 och 28 mg/kg och subkutant i doser om 81 till 162 mg var det absoluta antalet neutrofiler lägst dag 2–5 efter administrering. Återhämtningen till utgångsvärdet var dosberoende.

Minskningen av absoluta antalet neutrofiler efter administrering av tocilizumab var jämförbar mellan RA- och GCA patienter och friska försökspersoner (se avsnitt 4.8).

Subkutan administrering

Patienter med RA

Klinisk effekt

Effekten av subkutan administrering av tocilizumab för att lindra tecken och symtom av RA och minska leddestruktion bedömdes i två randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade, multicenterprövningar. För prövning I (SC-I) krävdes att patienterna skulle vara >18 år med måttlig till svår aktiv RA diagnostiserad enligt ACR-kriterier och minst 4 ömma och 4 svullna leder vid prövningsstart. Alla patienter fick även behandling med icke-biologiska DMARD. För prövning II (SC-II) krävdes att patienterna skulle vara >18 år med måttlig till svår aktiv RA diagnostiserad enligt ACR-kriterier och minst 8 ömma och 6 svullna leder vid prövningsstart.

Byte från intravenös infusion en gång var fjärde vecka (8 mg/kg) till veckovis subkutan injektion (162 mg) kommer att förändra exponeringen hos patienten. Graden av förändring varierar med patientens kroppsvikt (ökar hos patienter med låg kroppsvikt och minskar hos patienter med hög kroppsvikt) men de kliniska resultaten överensstämmer med de som observerats hos patienter behandlade med intravenös infusion.

Kliniskt svar

Prövning SC-I utvärderade patienter med måttlig till svår aktiv RA som hade otillräckligt klinisk effekt av sin pågående rantireumatiska behandling, inklusive en eller flera DMARD(s) varav ca 20 % av patienterna tidigare haft otillräcklig effekt av minst en TNF-hämmare. I SC-I randomiserades 1 262 patienter i förhållande 1:1 till att få subkutant tocilizumab 162 mg varje vecka eller intravenöst tocilizumab 8 mg/kg var fjärde vecka i kombination med icke-biologiskt DMARD. Det primära effektmåttet i prövningen var skillnaden i andelen patienter som uppnådde en ACR20-respons vid vecka 24. Resultat från prövning SC-I visas i tabell 2.

Tabell 2. ACR-respons i prövning SC-I (% patienter) vid vecka 24

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg varje vecka+ DMARD n=558	TCZ IV 8 mg/kg+ DMARD n=537
ACR 20 vecka 24	69,4 %	73,4 %
Viktad skillnad (95 % CI)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR 50 vecka 24	47,0 %	48,6 %
Viktad skillnad (95 % CI)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR 70 vecka 24	24,0 %	27,9 %
Viktad skillnad (95 % CI)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

DMARD = sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel TCZ = tocilizumab

IV = intravenös

SC = subkutan

^a = per protokoll population

Patienterna i prövning SC-I hade en genomsnittlig Disease Activity Score (DAS28) vid prövningsstart på 6,6 i den subkutana och 6,7 i den intravenösa gruppen. Vid vecka 24 observerades en tydlig

minskning av DAS28 jämfört med prövningsstart (genomsnittlig förbättring) på 3,5 i båda behandlingsgrupper, och jämförbara andelar av patienterna hade uppnått DAS28-remission (DAS28 <2,6) i den subkutana (38,4 %) och intravenösa (36,9 %) gruppen.

Röntgenologisk respons

Den röntgenologiska responsen av subkutant administrerat tocilizumab utvärderades i en dubbel-blind, kontrollerad, multicenterprövning på patienter med aktiv RA (SC-II). Prövning SC-II utvärderade patienter med måttlig till svår aktiv RA som hade otillräcklig klinisk effekt av sin pågående antireumatiska behandling, inklusive en eller flera DMARD(s) varav ca 20 % av patienterna tidigare haft otillräcklig effekt av minst en TNF-hämmare. Patienterna var >18 år med aktiv RA diagnostiserad enligt ACR-kriterier och minst 8 ömma och 6 svullna leder vid prövningastart. I SC-II randomiserades 656 patienter i förhållande 2:1 till att få subkutant tocilizumab 162 mg varannan vecka eller placebo, i kombination med icke biologiskt DMARD.

I prövning SC-II bedömdes hämning av strukturell lefskada röntgenologiskt och uttrycktes som förändring från prövningastart av van der Heijde modifierad total Sharp score (mTSS). Vid vecka 24 påvisades hämning av strukturell skada, med signifikant mindre röntgenologisk progression hos patienter som fått tocilizumab subkutant jämfört med placebo (genomsnittlig mTSS på 0,62 jämfört med 1,23, $p = 0,0149$ (van Elteren)). Dessa resultat överensstämmer med de som observerats hos patienter som behandlats med intravenöst tocilizumab.

I prövning SC-II, vid vecka 24, var andelen patienter som uppnådde ACR20, ACR50 och ACR70 60,9 %, 39,8 % respektive 19,7 % för patienter behandlade med subkutant tocilizumab varannan vecka och 31,5 %, 12,3 % respektive 5,0 % för placebo-behandlade patienter. Vid prövningsstart hade den subkutana gruppen ett DAS28 medelvärde på 6,7 och placebo-gruppen hade ett medelvärde på 6,6. Vid vecka 24 observerades en tydlig minskning av DAS28 från prövningsstart med 3,1 för den subkutana gruppen och 1,7 för placebo-gruppen. DAS28 < 2,6 uppnåddes av 32,0 % av patienterna som fått den subkutana formuleringen och av 4,0 % av patienterna som fått placebo.

Hälsorelaterade effekter och livskvalitet

I prövningen SC-I var den genomsnittliga minskningen i HAQ-DI från prövningsstart till vecka 24, 0,6 i både den subkutana och intravenösa gruppen. Andelen patienter som uppnådde en kliniskt relevant förbättring av HAQ-DI vid vecka 24 (förändring från prövningsstart med $\geq 0,3$ enheter) var också jämförbar mellan den subkutana (65,2 %) och den intravenösa (67,4 %) gruppen, med en viktad skillnad i proportionerna på -2,3 % (95 % KI -8,1, 3,4). För SF-36 var den genomsnittliga förändringen från prövningsstart till vecka 24, 6,22 för den mentala komponenten hos den subkutana gruppen och 6,54 hos den intravenösa gruppen. Resultaten var också jämförbara för den fysiska komponenten med 9,49 för den subkutana gruppen och 9,65 för den intravenösa gruppen.

I prövningen SC-II var den genomsnittliga minskningen i HAQ-DI från prövningsstart till vecka 24 signifikant större för patienter som behandlats med tocilizumab subkutant varannan vecka (0,4) jämfört med placebo (0,3). Andelen patienter som uppnådde en kliniskt relevant förbättring av HAQ-DI vid vecka 24 (förändring från prövningsstart med $\geq 0,3$ enheter) var högre för gruppen som fick subkutan behandling varannan vecka (58 %) jämfört med placebo (46,8 %). Den genomsnittliga förändringen av de mentala och fysiska komponenterna av SF-36 var signifikant större för den subkutana tocilizumabgruppen (6,5 och 5,3) jämfört med placebo (3,8 och 2,9).

Subkutan användning

Patienter med sJIA

Klinisk effekt

En 52 veckor lång öppen multicenterstudie som fokuserade på farmakokinetik/farmakodynamik och säkerhet (WA28118) genomfördes med pediatrika sJIA-patienter i åldern 1 till 17 år för att bestämma lämplig subkutan dos av tocilizumab, vilken uppnådde jämförbar farmakokinetisk/farmakodynamisk profil och säkerhetsprofil med intravenös behandling.

Lämpliga patienter doserades enligt kroppsvikt med tocilizumab. Patienter med en kroppsvikt ≥ 30 kg (n=26) doserades med 162 mg tocilizumab varje vecka och patienter med en kroppsvikt under 30 kg (n=25) doserades med 162 mg tocilizumab var 10:e dag (n=8) eller varannan vecka (n=17) i 52 veckor. Av dessa 51 patienter hade 26 (51 %) inte tidigare behandlats och 25 (49 %) hade tidigare behandlats med tocilizumab intravenöst och bytt till subkutan behandling vid prövningsstart.

Explorativa effektresultat visade att subkutan tocilizumab förbättrade alla explorativa effektparametrar inklusive Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71 för patienter som inte tidigare behandlats med tocilizumab. Nivån på explorativa effektparametrar bibehölls under hela prövningen för patienter som bytte från intravenös till subkutan tocilizumabbehandling för patienter i båda viktgrupperna (under 30 kg och ≥ 30 kg).

Subkutan användning

Patienter med pJIA

Klinisk effekt

En 52 veckor lång öppen multicenterprövning som fokuserade på farmakokinetik/farmakodynamik och säkerhet genomfördes med pediatrika pJIA-patienter i åldern 1 till 17 år för att bestämma lämplig subkutan dos av tocilizumab, vilken uppnådde jämförbar farmakokinetisk/farmakodynamisk profil och säkerhetsprofil med intravenös behandling.

Lämpliga patienter doserades enligt kroppsvikt med tocilizumab. Patienter med en kroppsvikt ≥ 30 kg (n=25) doserades med 162 mg tocilizumab varannan vecka och patienter med en kroppsvikt under 30 kg (n=27) doserades med 162 mg tocilizumab var tredje vecka i 52 veckor. Av dessa 52 patienter hade 37 (71 %) inte tidigare behandlats och 15 (29 %) hade tidigare behandlats med intravenöst och bytt till subkutan behandling vid prövningsstart.

Subkutan tocilizumabbehandling med 162 mg var tredje vecka för patienter med en kroppsvikt under 30 kg och 162 mg varannan vecka för patienter med en kroppsvikt ≥ 30 kg, ger farmakokinetiska och farmakodynamiska parametrar som stödjer effekt- och säkerhetsresultat liknande dem som uppnåts för den godkända pJIA-behandlingsregimen med intravenöst tocilizumab.

Explorativa effektresultat visade att subkutan tocilizumab förbättrade medianvärdet av Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71 för patienter som inte tidigare behandlats. Medianvärdet av JADAS-71 bibehölls under hela prövningen för patienter som bytte från intravenös till subkutan behandling för patienter i båda viktgrupper (under 30 kg och ≥ 30 kg).

Subkutan användning

Patienter med GCA

Klinisk effekt

Prövningen WA28119 var en randomiserad, multicenter, dubbelblindad och placebokontrollerad fas III-”superiority”-prövning, som utvärderade effekten och säkerheten av tocilizumab hos patienter med GCA.

Tvåhundafemtioen (251) patienter med nydebuterad eller recidiverande GCA inkluderades i prövningen och randomiserades till en av de fyra behandlingsgrupperna. Prövningen bestod av en 52 veckor lång blindad del (del 1) följt av en 104 veckor lång förlängningsfas (del 2). Syften med del 2 var att beskriva långsiktig säkerhet och effekt efter 52 veckors behandling med tocilizumab, undersöka frekvensen av återfall och behovet av behandling efter 52 veckor samt att få insikt om den potentiellt långsiktiga steroid-sparande effekten av läkemedlet.

Två subkutana doser av tocilizumab (162 mg varje vecka och 162 mg varannan vecka) jämfördes med två olika placebo-kontrollerade grupper randomiserade till 2:1:1:1.

Alla patienter fick behandling med glukokortikoider (prednison). Båda grupper som behandlades med tocilizumab och en av placebogrupperna, följde en fördefinierad uttrappning av prednisondosen över 26 veckor. Den andra placebogruppen följde istället ett fördefinierat uttrappningsschema av prednison över 52 veckor, utformat för att vara mer i linje med standardbehandling.

Varaktigheten av glukokortikoidbehandling under screening och före initiering av tocilizumab (eller placebo), var liknande i alla 4 behandlingsgrupperna (se tabell 3).

Tabell 3. Varaktighet av kortikosteroidbehandling under screening i prövningen WA28119

	Placebo + 26 veckors uttrappning av prednison n = 50	Placebo + 52 veckors uttrappning av prednison n = 51	Tocilizumab 162 mg SC veckovis + 26 veckors uttrappning av prednison n = 100	Tocilizumab 162 mg SC varannan vecka + 26 veckors uttrappning av prednison n = 49
Varaktighet (dagar)				
Nedel	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Median	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6-63	12-82	1-87	9-87

SC = subkutan

Prövningen uppnådde sitt primära effektmått mätt som andelen av patienter som uppnådde steroidfri bibehållen ("sustained") remission vid vecka 52 med tocilizumab och en uttrappning av prednisondos över 26 veckor, jämfört med placebo och en uttrappning av prednisondos över 26 veckor (se tabell 4).

Prövningen uppnådde även sitt sekundära effektmått, mätt som andelen patienter som uppnådde steroidfri bibehållen ("sustained") remission vid vecka 52 med tocilizumab och en uttrappning av prednisondos över 26 veckor, jämfört med placebo och en uttrappning av prednisondos över 52 veckor (se tabell 4).

En statistiskt signifikant bättre behandlingseffekt sågs till förmån för tocilizumab över placebo för att uppnå steroidfri bibehållen ("sustained") remission vid vecka 52 med tocilizumab och en uttrappning av prednisondos över 26 veckor, jämfört med placebo och en uttrappning av prednisondos över 26 veckor och 52 veckors uttrappning av prednisondosen.

Andelen patienter som uppnådde bibehållen ("sustained") remission vid vecka 52 visas i tabell 4.

Sekundära effektmått

Utvärderingen av tid till första skov av GCA visade en signifikant lägre risk för skov i gruppen med veckovis dosering av subkutan tocilizumab jämfört med grupperna med placebo plus 26 eller 52 veckors behandling med prednison med ett uttrappningsschema (jämfört vid signifikansnivå 0,01). Motsvarande resultat sågs i jämförelsen mellangruppen med subkutan tocilizumab varannan vecka jämfört med placebo plus 26 veckor med en uttrappning av prednisondos (jämfört vid signifikansnivå 0,01). Veckovis dosering av subkutan tocilizumab visade också en kliniskt betydelsefull minskning av

risk för skov jämfört med placebo plus 26 veckor med prednison, både hos patienter med recidiverande GCA och patienter med nydebuterad sjukdom, vilka bägge inkluderats i prövningen (tabell 4).

Kumulativ glukokortikoid-dos

Den kumulativa prednison dosen vid vecka 52 var signifikant lägre i de två grupperna som fick tocilizumab jämfört med de två placebo grupperna (tabell 4). I en separat analys av de patienter som fick "escape-prednison" för att behandla ett skov av GCA under de första 52 veckorna varierade den kumulativa prednison dosen kraftigt. Median dosen för "escape-patienter" i grupperna med tocilizumab varje vecka och varannan vecka var 3 129,75 mg respektive 3 847 mg. Detta är betydligt lägre än i grupperna med placebo plus 26 veckor och placebo plus 52 veckor med en uttrappning av prednison dos 4 023,5 mg respektive 5 389,5 mg.

Tabell 4. Effektnytt för prövning WA28119

	Placebo + 26 veckors uttrappning av prednison n = 50	Placebo + 52 veckors uttrappning av prednison n = 51	Tocilizumab 162 mg SC veckovis + 26 veckors uttrappning av prednison n = 100	Tocilizumab 162 mg SC varannan vecka + 26 veckors uttrappning av prednison n = 49
Primärt effektmått				
****Bibehållen remission (tocilizumabgrupper vs placebo+26)				
Responderande patienter vid vecka 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Ojusterad skillnad i andel (99,5 % KI)	N/A	N/A	42 %* (18,00, 66,00)	39,06 %* (12,46, 65,66)
Viktigt sekundärt effektmått				
Bibehållen remission (tocilizumabgrupper vs placebo+52)				
Responderande patienter vid vecka 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Ojusterad skillnad i andel (99,5 % KI)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89, 58,81)	35,41 %** (10,41, 60,41)
Andra sekundära effektmått				
Tid till första GCA-skov ¹ (tocilizumabgrupper vs placebo+26) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
Tid till första GCA-skov ¹ (patienter med återfall; tocilizumabgrupper vs placebo+52) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,39** (0,18, 0,82)	0,48 (0,20, 1,16)
Tid till första GCA-skov ¹ (patienter med återfall; tocilizumabgrupper vs placebo+26) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09, 0,61)	0,42 (0,14, 1,28)
Tid till första GCA-skov ¹ (nydebuterade patienter; tocilizumabgrupper vs placebo+52) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,36 (0,13, 1,00)	0,67 (0,21, 2,10)
Tid till första GCA-skov ¹ (nydebuterade patienter;	N/A	N/A	0,25*** (0,09, 0,70)	0,20*** (0,05, 0,76)

tocilizumabgrupper vs placebo+26) HR (99 % KI)				
Tid till första GCA-skov ¹ (nydebuterade patienter; tocilizumabgrupper vs placebo+52) HR (99 % KI)	N/A	N/A	0,44 (0,14, 1,32)	0,35 (0,09, 1,42)
Kumulativ glukokortikoiddos (mg) median vid vecka 52 (tocilizumabgrupper vs placebo+26)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
median vid vecka 52 (tocilizumabgrupper vs placebo+52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Explorativa effektmått				
Årlig återfallsfrekvens, vecka 52 [§]				
Medel (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p<0,0001

** p<0,005 (tröskeln för signifikans av primära och huvudsakliga sekundära superiority-analyser)

*** Deskriptivt p-värde <0,005

**** Skov: återkommande symtom på GCA och/eller ESR ≥30 mm/h – ökning av prednison dosen krävs

Remission: frånvaro av skov och normalisering av CRP

Bibehållen remission: remission från vecka 12 till vecka 52 – patienter måste följa protokolldefinierad uttrappning av prednison

¹ analys av tid (i dagar) mellan klinisk remission och första skovet

² p-värden fastställs med en Van Elteren-analys för icke-parametriska data

§ statistiska analyser har inte genomförts

N/A= Not applicable, inte tillämpbar

HR = Hazard Ratio

KI = Konfidensintervall

SC = subkutant

Livskvalitet

I prövningen WA28119 delades resultatet av SF-36 upp i den fysiska och den mentala hälsan och redovisades som summapoäng (Physical Component Summary, PCS respektive Mental Component Summary, MCS). Den genomsnittliga förändringen av PCS från prövningsstart till vecka 52 var högre (visade en större förbättring) i grupperna som fick tocilizumab varje vecka och varannan vecka [4,10 respektive 2,76] jämfört med de två placebogrupperna [placebo plus 26 veckor; -0,28, placebo plus 52 veckor; -1,49]. Dock visade endast jämförelsen mellan gruppen med veckodosering av tocilizumab plus 26 veckor med en uttrappande dos av prednison och gruppen med placebo plus 52 veckor med en uttrappande dos av prednison (5,59, 99 % KI: 8,6, 10,32), en statistiskt signifikant skillnad (p = 0,0024). För MCS var den genomsnittliga förändringen från prövningsstart till vecka 52 högre för både gruppen med Tuory varje vecka och gruppen med tocilizumab varannan vecka [7,28 respektive 6,12] än för gruppen med placebo plus 52 veckor med en uttrappande prednison dos [2,84] (även om skillnaderna inte var statistiskt signifikanta [p = 0,0252 för varje vecka, p = 0,1468 för varannan vecka]). Liknande observation gjordes för placebo plus 26 veckor med en uttrappande prednison dos [6,67].

Patientens globala bedömning av sjukdomsaktivitet mättes på en 0–100 mm visuell analog skala (VAS). Den genomsnittliga förändringen i patientens globala VAS från s vid vecka 52 var lägre (visade större förbättring) i grupperna med tocilizumab varje vecka och varannan vecka [-19,0, respektive -25,3] jämfört med de båda placebogrupperna [placebo plus 26 veckor -3,4, placebo plus 52 veckor -7,2], även om endast gruppen med tocilizumab varannan vecka plus 26 veckor med en uttrappande dos av prednison visade en statistiskt signifikant skillnad jämfört med placebo [placebo

plus 26 veckor med en uttrappande dos av prednison $p = 0,0059$, och placebo plus 52 veckor veckor med en uttrappande dos av prednison $p = 0,0081$].

Förändring av poäng i FACIT-Fatigue från provningsstart till vecka 52 beräknades för alla grupper. Den genomsnittliga [SD] förändringen av poäng var följande: tocilizumab veckovis dos plus 26 veckor 5,61 [10,115], tocilizumab varannan vecka plus 26 veckor 1,81 [8,836], placebo plus 26 veckor 0,26 [10,702] och placebo plus 52 veckor -1,63 [6,753].

Förändring av poäng i EQ5D från provningsstart till vecka 52 var för gruppen med veckodosering av tocilizumab plus 26 veckor 0,10 [0,198], tocilizumab varannan vecka plus 26 veckor 0,05 [0,215], placebo plus 26 veckor 0,07 [0,293] och placebo plus 52 veckor -0,02 [0,159].

Högre poäng innebär förbättring för både FACIT-Fatigue och EQ5D.

Intravenös administrering

Patienter med RA

Klinisk effekt

Effekten av tocilizumab på lindring av tecken och symtom av RA bedömdes i fem randomiserade, dubbelblinda multicenterprövningar. Prövning 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 provningsstart.

I prövning I administrerades tocilizumab intravenöst var fjärde vecka som monoterapi. I prövningarna II, III och V administrerades tocilizumab intravenöst var fjärde vecka i kombination med MTX eller placebo i kombination med MTX. I prövning IV administrerades tocilizumab intravenöst var fjärde vecka i kombination med andra DMARDs eller placebo i kombination med andra DMARDs. Det primära effektmåttet för samtliga fem prövningar var andelen patienter som uppnådde ACR 20 i vecka 24.

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

Prövning II, en två-års prövning med planerade analyser i vecka 24, vecka 52 och vecka 104, utvärderade 1196 patienter som hade otillräcklig klinisk effekt av MTX. 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 MTX-doser (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 + MTX 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.

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

Prövning IV utvärderade 1220 patienter som hade otillräcklig klinisk effekt av sin anti-reumatiska behandling, inklusive en eller flera DMARDs. Doser på 8 mg/kg tocilizumab eller placebo gavs var fjärde vecka i kombination med stabila DMARDs.

Prövning 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 MTX-doser (10 mg till 25 mg varje vecka).

Kliniskt svar

I alla prövningar hade patienter som behandlats med 8 mg/kg tocilizumab statistisk signifikant högre ACR 20, 50, 70-respons vid 6 månader jämfört med kontrollgrupperna (tabell 5). I prövning I visade 8 mg/kg tocilizumab överlägsenhet (superiority) mot MTX, den aktiva komparatorn.

Behandlingens effekt var liknande hos patienter oberoende av reumatoid faktor-status, ålder, kön, etnicitet, antal tidigare behandlingar eller sjukdomsstatus. Tid till insättande av klinisk effekt var snabb (så tidigt som 2 veckor) och effektens omfattning 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 MTX eller andra DMARDs i alla prövningar.

Patienter i prövning I-V hade ett medelvärde i DAS28 (Disease Activity Score) på 6,5-6,8 före prövningsstart. Signifikanta minskningar i DAS28 från prövningsstart (medelförbättring) på 3,1-3,4 observerades hos tocilizumab-behandlade 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 prövning 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 prövningarna II, III och IV var andelen patienter som uppnådde ACR 20, 50 och 70-respons 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 5. ACR-respons i placebo-/MTX-/DMARD-kontrollerade prövningar (% patienter)

	Prövning I AMBITION		Prövning II LITHE		Prövning III OPTION		Prövning IV TOWARD		Prövning 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	PB O + MT X
	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 MTX nådde 14 % av patienterna stor klinisk effekt (bibehållande av ACR 70-respons i minst 24 veckor).

Röntgenologisk respons

I prövning II hos patienter med ett otillräckligt svar av MTX utvärderades hämning av strukturell leddskada 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 leddskada visades genom signifikant mindre röntgenologisk progression hos patienter som fick tocilizumab jämfört med kontrollgruppen (tabell 6).

I den öppna uppföljningsfasen av Prövning II bibehölls progressionshämningen av strukturell leddskada hos patienter som fick tocilizumab och MTX 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 MTX ($p < 0,0001$) jämfört med patienter som randomiserades till placebo plus MTX.

Tabell 6. Röntgenologiska medelförändringar över 52 veckor i prövning 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 MTX hade 85 % av patienterna (n=348) ingen progression av strukturell leddkada, definierat som en ändring i Total Sharp Score 0 eller mindre, jämfört med 67 % av patienterna som fick placebo plus MTX (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 DMARDs. I den öppna uppföljningsfasen av Prövning 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 8mg/kg plus MTX jämfört med -0.39 i gruppen med placebo plus MTX. Den genomsnittliga ändringen i HAQ-DI kvarstod vid vecka 104 i gruppen som fick tocilizumab 8mg/kg plus MTX (-0.61).

Hemoglobinnivåer

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

Tocilizumab jämfört med adalimumab i monoterapi

Prövning VI (WA19924), en 24 veckors dubbelblind prövning som jämförde tocilizumab i monoterapi med adalimumab i monoterapi, utvärderade 326 patienter med RA vilka var intoleranta mot MTX eller hos vilka fortsatt behandling med MTX ansågs olämplig (inklusive otillräckligt svar på MTX). Patienter i tocilizumab-gruppen erhöll en intravenös infusion av tocilizumab (8 mg/kg) var fjärde vecka och en subkutan injektion med placebo varannan vecka. Patienter i adalimumab-gruppen 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 7: Effekter resultat för prövning VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) n = 162	TCZ + Placebo (SC) n = 163	p-värde ^(a)
Primär effektparameter – Medelförändring från prövningsstart 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 response, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 response, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 response, 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.

IV = intravenöst

SC = subkutant

ADA = adalimumab

TCZ = tocilizumab

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 tocilizumab-gruppen 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 tocilizumab-gruppen (48 % mot 42 %) utan någon skillnad i förekomsten av allvarliga infektioner (3,1 %). Båda behandlingarna i prövningen 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 adalimumab-gruppen upplevde ett minskat antal neutrofiler av CTC grad 3 eller 4. Elva (6,8 %) patienter i tocilizumab-gruppen och fem (3,1 %) patienter i adalimumab-gruppen upplevde ökning av ALAT av CTC grad 2 eller högre. Den genomsnittliga LDL-ökning från prövningsstart var 0,64 mmol/l (25 mg/dl) för patienter i tocilizumab-gruppen och 0,19 mmol/l (7 mg/dL) för patienter i adalimumab-gruppen. Säkerheten som observerats i tocilizumab-gruppen var i enlighet med den kända säkerhetsprofilen för tocilizumab och inga nya eller oväntade biverkningar observerades (se tabell 1).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för tocilizumab karakteriseras av en icke-linjär eliminering, vilket är en kombination av linjär clearance och Michaelis-Menten-eliminering. Den icke-linjära eliminering av tocilizumab leder till en ökad exponeringen som är mer än dosproportionell. De farmakokinetiska parametrarna för tocilizumab förändras inte med tiden. På grund av att serumkoncentrationer är beroende av totalt clearance av tocilizumab, är halveringstiden för tocilizumab också koncentrationsberoende och varierar med serumkoncentrationsnivån. Populationsfarmakokinetiska analyser av alla patientgrupper som testats hittills visar inget samband mellan uppenbart clearance och närvaron av anti-tocilizumab-antikroppar.

Intravenös administrering

Patienter med RA

Farmakokinetiken för tocilizumab fastställdes genom en populationsfarmakokinetisk analys av en databas baserat på 3 552 patienter med RA, behandlade med 1 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 \pm SD) beräknades för en dos på 8 mg/kg tocilizumab givet var fjärde vecka: steady-state area under kurva (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, dalkoncentration (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$ och maximal koncentration (C_{\max}) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$. Ackumulationsration för AUC och C_{\max} var små, 1,32 respektive 1,09. Ackumulationsrationen 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 (\pm SD) AUC, C_{\min} och C_{\max} för tocilizumab vid steady state $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$ respektive $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$, 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 koncentrationen. Den kliniskt betydelsefulla ökningen i effekt har ej kunnat visas för patienter som behandlats med tocilizumabdoser > 800 mg. Därför rekommenderas ej doser som överskrider 800 mg per infusion (se avsnitt 4.2).

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.

Eliminering

Efter intravenös dosering genomgår tocilizumab bifasisk eliminering från cirkulationen. Totalt clearance av tocilizumab var koncentrationsberoende och är summan av linjärt och icke-linjärt clearance. Linjärt clearance beräknades som en parameter i den populationsfarmakokinetiska analysen och var 9,5 ml/h. 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. Halveringstiden ($t_{1/2}$) för tocilizumab var 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.

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.

Subkutan administrering

Farmakokinetiken för tocilizumab fastställdes genom en populationsfarmakokinetisk analys av en databas baserad på 3 552 RA-patienter som behandlats med 162 mg subkutan tocilizumab varje vecka, 162 mg subkutan tocilizumab varannan vecka, eller 4 eller 8 mg/kg intravenöst tocilizumab var fjärde vecka under 24 veckor.

De farmakokinetiska parametrarna för tocilizumab ändrades inte över tid. För en tocilizumab-dos på 162 mg givet varje vecka var det predikterade medelvärdet (\pm SD) vid steady-state för $AUC_{1\text{vecka}}$ 7970 \pm 3432 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, C_{\min} 43,0 \pm 19,8 $\mu\text{g/ml}$ och C_{\max} 49,8 \pm 21,0 $\mu\text{g/ml}$. Ackumulationsratio var för AUC 6,32, för C_{\min} 6,30 och för C_{\max} 5,27. Steady state uppnåddes efter 12 veckor för AUC, C_{\min} och C_{\max} .

För en tocilizumab-dos på 162 mg givet varannan vecka var det predikterade medelvärdet (\pm SD) vid steady-state för $AUC_{2\text{veckor}}$ 3 430 \pm 2 660 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, C_{\min} 5,7 \pm 6,8 $\mu\text{g/ml}$ och C_{\max} 13,2 \pm 8,8 $\mu\text{g/ml}$. Ackumulationsratio var för AUC 2,67, för C_{\min} 6,02 och för C_{\max} 2,12. Steady state uppnåddes efter 12 veckor för AUC och C_{\min} och efter 10 veckor för C_{\max} .

Absorption

Efter subkutan administrering var tiden till maximal serumkoncentration av tocilizumab, t_{\max} 2,8 dagar hos RA-patienter. Biotillgängligheten för den subkutana formuleringen var 79 %.

Eliminering

För subkutan administrering vid steady state är den koncentrationsberoende skenbara halveringstiden $t_{1/2}$ upp till 13 dagar för en dos på 162 mg varje vecka och 5 dagar för en dos på 162 mg varannan vecka hos patienter med RA.

Subkutan användning *Patienter med sJIA*

Farmakokinetiken för tocilizumab hos sJIA-patienter karakteriserades genom en populationsfarmakokinetisk analys som inkluderade 140 patienter som behandlades med 8 mg/kg intravenöst varannan vecka (patienter med en vikt \geq 30 kg), 12 mg/kg intravenöst varannan vecka (patienter med en vikt under 30 kg), 162 mg subkutan varje vecka (patienter med en vikt \geq 30 kg), 162 mg subkutan var 10:e dag eller varannan vecka (patienter med en vikt under 30 kg).

Begränsade data finns tillgängliga avseende exponering efter subkutan administrering av tocilizumab hos sJIA-patienter under 2 år och med en kroppsvikt mindre än 10 kg.

Patienter med sJIA måste ha en kroppsvikt på minst 10 kg när de ges tocilizumab subkutant (se avsnitt 4.2).

Tabell 8. Predikterat medelvärde \pm SD farmakokinetiska parametrar vid steady-state efter subkutan dosering hos patienter med sJIA

Farmakokinetiska parametrar av tocilizumab	162 mg varje vecka \geq 30 kg	162 mg varannan vecka under 30 kg
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	99,8 \pm 46,2	134 \pm 58,6
C_{\min} ($\mu\text{g/ml}$)	79,2 \pm 35,6	65,9 \pm 31,3
C_{medel} ($\mu\text{g/ml}$)	91,3 \pm 40,4	101 \pm 43,2
Ackumulerat C_{\max}	3,66	1,88
Ackumulerat C_{\min}	4,39	3,21
Ackumulerat C_{medel} eller AUC_{τ} *	4,28	2,27

* τ = 1 vecka eller 2 veckor för de två subkutana behandlingsregimerna

Efter subkutan dosering uppnåddes ungefär 90 % av steady-state vid vecka 12 för både dosering med 162 mg varje vecka och dosering med 162 mg varannan vecka.

Absorption

Efter subkutan administrering var halveringstiden för absorption ungefär 2 dagar och biotillgängligheten för den subkutana formuleringen 95 % hos sJIA-patienter.

Distribution

Hos pediatrika patienter med sJIA var den centrala distributionsvolymen 1,87 l och den perifera distributionsvolymen var 2,14 l, resulterande i en distributionsvolym vid steady state på 4,01 l.

Eliminering

Totalt clearance av tocilizumab var koncentrationsberoende och är summan av linjärt och icke-linjärt clearance. Linjärt clearance beräknades som en parameter i den populationsfarmakokinetiska analysen och var 5,7 ml/timme hos pediatrika patienter med systemisk juvenil idiopatisk artrit. Efter subkutan administrering är den effektiva halveringstiden för tocilizumab hos sJIA-patienter upp till 14 dagar för både doseringen 162 mg varje vecka och 162 mg varannan vecka under ett doseringsintervall vid steady state.

Subkutan användning

Patienter med pJIA

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

Tabell 9. Predikterat medelvärde \pm SD farmakokinetiska parametrar vid steady-state efter subkutan dosering hos patienter med pJIA

Farmakokinetiska parametrar för tocilizumab	162 mg varannan vecka \geq 30 kg	162 mg var tredje vecka under 30 kg
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	29,4 \pm 13,5	75,5 \pm 24,1
C_{\min} ($\mu\text{g/ml}$)	11,8 \pm 7,08	18,4 \pm 12,9
C_{medel} ($\mu\text{g/ml}$)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8

Ackumulerat C_{max}	1,72	1,32
Ackumulerat C_{min}	3,58	2,08
Ackumulerat C_{medel} eller AUC_{τ}^*	2,04	1,46

* τ = 2 vecka eller 3 veckor för de två subkutana behandlingsregimerna

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 \geq 30 kg). Efter subkutan dosering uppnåddes ungefär 90 % av steady-state vid vecka 12 för både doseringen med 162 mg varannan vecka och doseringen med 162 mg var tredje vecka.

Absorption

Efter subkutan administrering var halveringstiden för absorption ungefär 2 dagar och biotillgängligheten för den subkutana formuleringen 96 % hos pJIA-patienter.

Distribution

Hos pediatrika patienter med pJIA var den centrala distributionsvolymen 1,97 l och den perifera distributionsvolymen var 2,03 l, resulterande i en distributionsvolym vid steady-state på 4,0 l.

Eliminering

Populationsfarmakokinetisk analys för pJIA-patienter visade att kroppsstorlek påverkar linjärt clearance. Därför bör dosering baserad på kroppsvikt övervägas (se tabell 9).

Efter subkutan administrering är den effektiva halveringstiden för tocilizumab hos pJIA-patienter upp till 10 dagar för patienter med en kroppsvikt < 30 kg (162 mg subkutant var tredje vecka) och upp till 7 dagar för patienter med en kroppsvikt \geq 30 kg (162 mg subkutant varannan vecka) under ett doseringsintervall vid steady-state. Efter intravenös administrering genomgår tocilizumab en bifasisk eliminering från cirkulationen. Totalt clearance för tocilizumab var koncentrationsberoende och är summan av linjärt och icke-linjärt clearance. Linjärt clearance uppskattades som en parameter i den populationsfarmakokinetiska analysen och var 6,25 ml/tim. Koncentrationsberoende icke-linjärt clearance spelar en stor roll vid låga koncentrationer av tocilizumab. När den icke-linjära clearance-vägen mättats, vid högre koncentrationer av tocilizumab, bestäms clearance främst av linjärt clearance.

Subkutan användning

Patienter med GCA

Farmakokinetiken för tocilizumab hos patienter med GCA fastställdes genom en populationsfarmakokinetisk modell från ett analysset bestående av 149 patienter med GCA som behandlats med 162 mg subkutant varje vecka eller 162 mg subkutant varannan vecka. Den utvecklade modellen hade samma struktur som den populationsfarmakokinetiska modell som utvecklats tidigare, baserad på data från patienter med RA (se tabell 10).

Tabell 10. Predikerat medelvärde \pm SD farmakokinetiska parametrar vid steady-state efter subkutan dosering hos patienter med GCA

Farmakokinetiska parametrar för tocilizumab	Subkutant	
	162 mg varannan vecka	162 mg varje vecka
C_{max} (μ g/ml)	19.3 \pm 12.8	73 \pm 30.4
C_{dal} (μ g/ml)	11.1 \pm 10.3	68.1 \pm 29.5
C_{medel} (μ g/ml)	16.2 \pm 11.8	71.3 \pm 30.1
Ackumulerat C_{max}	2.18	8.88
Ackumulerat C_{dal}	5.61	9.59

Akkumulerat C_{medel} eller AUC_{τ}^*	2.81	10.91
--	------	-------

* τ = 2 veckor eller 1 vecka för de två subkutana behandlingsregimerna

Steady-state-profilen för tocilizumab givet veckovis var i stort sett jämn med mycket små fluktuationer mellan dal- och maxkoncentration. Fluktuationerna var betydligt större för tocilizumabdosen givet varannan vecka. Ungefär 90 % av steady state (AUC_{τ}) var uppnått vid vecka 14 i gruppen med dosering varannan vecka och vecka 17 i gruppen med dosering varje vecka.

Baserat på den aktuella karakteriseringen av farmakokinetiken, är dalkoncentrationen av tocilizumab 50 % högre vid steady-state i denna population i förhållande till genomsnittliga koncentrationer i ett omfattande dataset från RA-populationen. Det är inte känt varför dessa skillnader uppstår. Skillnaderna i farmakokinetik är inte kopplade till märkbara skillnader i farmakodynamiska parametrar och den kliniska betydelsen är okänd.

Hos patienter med GCA observerades en högre exponering hos patienter med lägre kroppsvikt. För doseringen 162 mg en gång per vecka var den genomsnittliga koncentrationen vid steady state 51 % högre hos patienter med en kroppsvikt under 60 kg jämfört med patienter med en kroppsvikt mellan 60 och 100 kg. Vid behandling med 162 mg varannan vecka var den genomsnittliga koncentrationen vid steady state 129 % högre hos patienter med en kroppsvikt under 60 kg jämfört med patienter med en kroppsvikt mellan 60 och 100 kg. Det finns enbart begränsade data för patienter över 100 kg (n=7).

Absorption

Efter subkutan administrering hos patienter med GCA var absorptionens $t_{1/2}$ cirka 4 dagar. Biotillgängligheten för den subkutana formuleringen var 0,8. Medianvärdena för T_{max} var 3 dagar efter den veckovisa tocilizumab-dosen och 4,5 dagar efter en dos av tocilizumab varannan vecka.

Distribution

Hos patienter med GCA var den centrala distributionsvolymen 4,09 l, den perifera distributionsvolymen var 3,37 l, vilket resulterar i en distributionsvolym på 7,46 l vid steady state.

Eliminering

Totalt clearance för tocilizumab var koncentrationsberoende och är summan av linjärt och icke-linjärt clearance. Linjärt clearance beräknades som en parameter i den populationsfarmakokinetiska analysen och var 6,7 ml/h hos patienter med GCA.

Vid steady state varierade den effektiva halveringstiden för tocilizumab hos patienter med GCA mellan 18,3 och 18,9 dagar för behandlingsgruppen med 162 mg varje vecka och mellan 4,2 och 7,9 dagar för behandlingsgruppen med 162 mg varannan vecka. Vid höga serumkoncentrationer, när totalt clearance för tocilizumab domineras av linjärt clearance, erhöles en effektiv halveringstid på ungefär 32 dagar med hjälp av estimat från populationsparametrar.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen formell prövning av effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av tocilizumab har utförts. De flesta av patienterna i RA- och GCA prövningarna i den populationsfarmakokinetiska analysen hade normal njurfunktion eller lätt nedsatt njurfunktion. Lätt nedsatt njurfunktion (uppskattat kreatininclearance baserat på Cockcroft-Gault ekvation) påverkade inte farmakokinetiken av tocilizumab.

Ungefär en tredjedel av patienterna i GCA-prövningen hade måttligt nedsatt njurfunktion vid prövningsstart (uppskattat kreatininclearance på 30–59 ml/min). Ingen påverkan på tocilizumab-exponering observerades hos dessa patienter.

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ingen formell prövning av effekten av nedsatt leverfunktion på tocilizumab farmakokinetik har genomförts.

Ålder, kön och etnicitet

Populationsfarmakokinetiska analyser hos vuxna patienter med RA och GCA, visade att ålder, kön och etniskt ursprung inte påverkade tocilizumab farmakokinetik.

Resultaten av den populationsfarmakokinetiska analysen för sJIA- och pJIA-patienter bekräftade att kroppsstorlek är den enda variabeln som har en märkbar påverkan på farmakokinetiken av tocilizumab, inklusive eliminering och absorption. Därför bör dosering baserad på kroppsvikt övervägas (se tabell 8 och 9).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data baserat på accepterade prövningar avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet samt reproduktions- och utvecklingstoxicitet visade inte på några särskilda risker för människa.

Prövningar avseende karcinogenicitet har inte utförts eftersom IgG1 monoklonala antikroppar i sig inte anses ha egentlig karcinogen potential.

Icke-kliniska data finns tillgängliga för 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 toxicitetsprövning på cynomolgusapor eller hos IL-6-deficienta möss.

Tillgängliga icke-kliniska data tyder inte på någon påverkan på fertilitet under behandling med tocilizumab. Inga effekter på endokrint aktiva organ och reproduktionsorgan observerades i en kronisk toxicitetsprövning på cynomolgusapor. Reproduktionsförmågan var inte påverkad hos IL-6-deficienta möss. Tocilizumab som administrerades till cynomolgusapor under tidig dräktighet påvisades inte ha någon direkt eller indirekt skadlig effekt på dräktigheten eller embryo-/fosterutvecklingen. Dock observerades en liten ökning i antal 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 fostertillväxt eller kontrollen av den immunologiska interaktionen mellan moder och foster, kan ett samband med tocilizumab inte uteslutas.

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

Den pre-kliniska säkerhetsprofilen för tocilizumab i cynomolgusapan tyder inte på en skillnad mellan intravenös och subkutan administrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin

L-histidinmonohydrokloridmonohydrat

L-valin

L-metionin

Polysorbat 80 (E 433)

Fosforsyra, koncentrerad (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

24 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas. Den förfyllda injektionspennan kan förvaras i upp till 2 veckor vid högst 30 °C efter att den tagits ut ur kylskåpet.

Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt och fukt känsligt.

Datum och tidpunkt när förpackningen tas ut ur kylskåpet ska anges på kartongen. Kassera sprutan om den har förvarats utanför kylskåp i mer än 2 veckor. Använd inte externa värmekällor, såsom varmt vatten, för att värma den förfyllda sprutan.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,9 ml lösning i en förfylld spruta (typ I-glas) med en fastsatt nål innehållande 162 mg tocilizumab i en förfylld injektionspenna. Sprutan är försluten med ett styvt nålskydd (polypropenskal tätat med elastomer) och en gummikolv (butylgummi med fluoro-resinöverdrag).

Förpackningsstorlek om 4 förfyllda injektionspennor samt flerförpackning innehållandes 12 (3 förpackningar om 4) förfyllda injektionspennor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Tuyory tillhandahålls i en förfylld injektionspenna för engångsbruk. Efter att den förfyllda injektionspennan tagits ut från kylskåpet, ska man vänta i minst 45 minuter för att den förfyllda injektionspennan ska uppnå rumstemperatur (18 °C till 28 °C) innan injicering. Injektionspennan får inte skakas. Efter avlägsnande av locket måste injektionen av läkemedlet påbörjas inom 3 minuter för att förhindra att läkemedlet torkar och blockerar nålen. Om den förfyllda injektionspennan inte används inom 3 minuter efter att locket har avlägsnats ska den kasseras i en sticksäker behållare och en ny förfylld penna ska användas.

Om den blå indikatorn inte flyttar sig efter att du tryckt på aktiveringsknappen måste du kassera den förfyllda injektionspennan i en sticksäker behållare. **Försök inte** att återanvända den förfyllda injektionspennan. Upprepa inte injektionsförsöket med en ny förfylld injektionspenna. Kontakta din läkare för hjälp.

Läkemedlet ska inte användas om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar, har en annan färg än färglös till svagt gulaktig eller om någon del av den förfyllda injektionspennan verkar vara skadad.

Utförliga instruktioner för administrering av Tuyory med en förfylld injektionspenna finns i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Gedeon Richter Plc. (Chemical Works of Gedeon Richter Plc.)
Gyömrői Út 19–21
Budapest
1103 Ungern

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 ska 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.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska tillhandahålla ett informationspaket för patienter för de terapeutiska indikationerna RA, sJIA, pJIA och GCA riktat till alla patienter som förväntas använda Tuyory

Informationspaketet till patienter ska innehålla följande:

- Bipacksedel (med instruktioner för subkutan administrering) (t.ex. länk till EMAs hemsida)
 - Patientkort
- För att hantera risken för infektioner, vilka kan bli allvarliga om de inte behandlas. Dessutom kan vissa tidigare infektioner återkomma. Patienten bör kontakta hälso- och sjukvårdspersonal om de utvecklar någon form av infektion (även en vanlig förkylning) vid tidpunkten för planerad behandling med Tuyory.
- För att hantera risken att patienter som använder Tuyory kan utveckla komplikationer till divertikulit, vilka kan bli allvarliga om de inte behandlas. Patienten bör omedelbart informera läkare om de upplever tecken och symtom såsom buksmärta eller kolik i kombination med förändrade avföringsvanor, eller om de noterar blod i avföringen. Patienten ska också informera hälso- och sjukvårdspersonal om de har eller har haft tarmulceration eller divertikulit (inflammation i delar av tjocktarmen).
- För att hantera risken att patienter som använder Tuyory kan utveckla allvarlig leverskada. Patientens leverfunktion kommer att övervakas genom leverfunktionsprover under behandling med Tuyory för att upptäcka förändringar i leverenzymnivåer. Patienten bör omedelbart informera sin läkare om de upplever tecken och symtom på levertoxicitet, såsom trötthet, förvirring, buksmärta, smärta eller svullnad i övre högra delen av buken, eller gulsot (gulnad av hud och ögon samt mörkbrun urin).

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tuyory 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 injektionsflaska innehåller 80 mg tocilizumab.
1 injektionsflaska innehåller 200 mg tocilizumab.
1 injektionsflaska innehåller 400 mg tocilizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också polysorbat 80 (E 433), sackaros, dinatriumfosfatdodekahydrat, natriumdivätefosfatdihydrat och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

80 mg/4 ml
1 injektionsflaska med 4 ml
4 injektionsflaskor med 4 ml

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

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 LÄKEMEDELLET 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)**

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19–21.
1103 Budapest
Ungern

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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 SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA ETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tuyory 20 mg/ml sterilt koncentrat
tocilizumab

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

i.v. infusion

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

80 mg/4 ml
200 mg/10 ml
400 mg/20 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tuyory 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 förfylld spruta innehåller 162 mg tocilizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-valin, L-metionin, polysorbat 80 (E 433), vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

4 förfyllda sprutor
162 mg/0,9 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

QR-kod som ska inkluderas

Scanna för att läsa bipacksedeln eller besök www.tuyoryinfo.com

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.
Förvara sprutan utanför ytterförpackningen i rumstemperatur i 25 till 30 minuter innan användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Den förfyllda sprutan kan förvaras i upp till 2 veckor vid högst 30°C efter att den tagits ut ur kylskåpet.

Förvara den förfyllda sprutan 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)**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19–21.

1103 Budapest

Ungern

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2022/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

tuyory 162 mg spruta

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 SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖRFYLLED SPRUTA (MED BLUE BOX) - Multipack

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tuyory 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 förfylld spruta innehåller 162 mg tocilizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-valin, L-metionin, polysorbat 80 (E 433), vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

Multipack: 12 (3 förpackningar med 4) förfyllda sprutor
162 mg/0,9 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

QR-kod som ska inkluderas

Scanna för att läsa bipacksedeln eller besök www.tuyoryinfo.com

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.
Förvara sprutan utanför ytterförpackningen i rumstemperatur i 25 till 30 minuter innan användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Den förfyllda sprutan kan förvaras i upp till 2 veckor vid högst 30°C efter att den tagits ut ur kylskåpet.

Förvara den förfyllda sprutan 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)**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19–21.

1103 Budapest

Ungern

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2022/008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

tuyory 162 mg spruta

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 SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖRFYLLD SPRUTA (UTAN BLUE BOX) - Multipack

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tuyory 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 förfylld spruta innehåller 162 mg tocilizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-valin, L-metionin, polysorbat 80 (E 433), vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

4 förfyllda sprutor
Del av multipack, får inte säljas separat.
162 mg/0,9 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

QR-kod som ska inkluderas

Scanna för att läsa bipacksedeln eller besök www.tuyoryinfo.com

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.
Förvara sprutan utanför ytterförpackningen i rumstemperatur i 25 till 30 minuter innan användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Den förfyllda sprutan kan förvaras i upp till 2 veckor vid högst 30°C efter att den tagits ut ur kylskåpet.

Förvara den förfyllda injektionspennan 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)**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19–21.

1103 Budapest

Ungern

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2022/008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

tuyory 162 mg spruta

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

FÖRFYLLD SPRUTA ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tuyory 162 mg injektion
tocilizumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,9 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tuyory 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 förfylld injektionspenna innehåller 162 mg tocilizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-valin, L-metionin, polysorbat 80 (E 433), vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

4 förfyllda injektionspennor
162 mg/0,9 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

QR-kod som ska inkluderas

Scanna för att läsa bipacksedeln eller besök www.tuyoryinfo.com

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.

Förvara den förfyllda injektionspennan utanför ytterförpackningen i rumstemperatur i 25 till 30 minuter innan användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Den förfyllda injektionspennan kan förvaras i upp till 2 veckor vid högst 30°C efter att den tagits ut ur kylskåpet.

Förvara den förfyllda injektionspennan 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)

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19–21.

1103 Budapest

Ungern

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2022/009

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

tuyory 162 mg penna

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 SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA (MED BLUE BOX) -multipack

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tuyory 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 förfylld injektionspenna innehåller 162 mg tocilizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-valin, L-metionin, polysorbat 80 (E 433), vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

Multipack: 12 (3 förpackningar med 4) förfyllda pennor
162 mg/0,9 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

QR-kod som ska inkluderas

Scanna för att läsa bipacksedeln eller besök www.tuyoryinfo.com

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.

Förvara den förfyllda injektionspennan utanför ytterförpackningen i rumstemperatur i 25 till 30 minuter innan användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Den förfyllda injektionspennan kan förvaras i upp till 2 veckor vid högst 30°C efter att den tagits ut ur kylskåpet.

Förvara den förfyllda injektionspennan 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)**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19–21.

1103 Budapest

Ungern

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2022/010

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

tuyory 162 mg penna

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Twådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA (UTAN BLUE BOX) -multipack

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tuyory 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 förfylld injektionspenna innehåller 162 mg tocilizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-valin, L-metionin, polysorbat 80 (E 433), vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

4 förfyllda injektionspennor
Del av multipack, får inte säljas separat.
162 mg/0,9 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

QR-kod som ska inkluderas

Scanna för att läsa bipacksedeln eller besök www.tuyoryinfo.com

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.
Förvara den förfyllda injektionspennan utanför ytterförpackningen i rumstemperatur i 25 till 30 minuter innan användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Den förfyllda injektionspennan kan förvaras i upp till 2 veckor vid högst 30°C efter att den tagits ut ur kylskåpet.

Förvara den förfyllda injektionspennan 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)**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19–21.

1103 Budapest

Ungern

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2022/010

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

tuyory 162 mg penna

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA ETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tuyory 162 mg injektion
tocilizumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,9 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

▼ 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.

Bipacksedel: Information till användaren

Tuyory 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning tocilizumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges 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 **patientkort** med viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till innan och under behandling med Tuyory.

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Tuyory är och vad det används för

Tuyory innehåller den aktiva substansen tocilizumab, vilket är ett protein som framställts från särskilda immunceller (monoklonal antikropp), som hämmar effekten av ett specifikt 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. Tuyory hjälper till att minska symtom som smärta och svullnad i dina leder och du kan få det lättare att utföra dina dagliga sysslor. Tuyory 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.

- **Tuyory 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. Tuyory ges vanligtvis i kombination med metotrexat. Om din läkare bedömer att metotrexat är olämpligt för dig kan Tuyory ges ensamt.
- Tuyory kan också användas för att behandla vuxna med svår, aktiv och fortskridande reumatoid artrit som inte har behandlats med metotrexat tidigare.
- **Tuyory används för att behandla barn med sJIA.** Tuyory 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. Tuyory används för att förbättra symtom av sJIA och kan ges i kombination med metotrexat eller ensamt.
- **Tuyory används för att behandla barn med pJIA.** Tuyory 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. Tuyory används för att förbättra symptomen av pJIA och kan ges i kombination med metotrexat eller ensamt.

- **Tuyory används för att behandla vuxna och barn** från 2 års ålder med allvarligt eller livshotande **cytokinfrisättningssyndrom (CRS, cytokine release syndrome)**, en biverkan hos patienter som behandlas med kimerisk antigenreceptor (CAR, chimeric antigen receptor), T-cellsbehandlingar som används mot vissa typer av cancer.
- **Tuyory 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 ges Tuyory

Du ska inte ges Tuyory

- om du är allergisk mot tocilizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en aktiv, svår infektion (med undantag för covid-19).

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du ges Tuyory.

- Om du får en **allergisk reaktion** som t.ex. trånghets känsla 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. Tuyory 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 Tuyory. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktnedgång, 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** (inflammationer i 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 Tuyory 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 Tuyory-behandling påbörjas, såvida inte akut behandling är nödvändig. Vissa typer av vacciner bör inte ges under behandling med Tuyory.
- Om du har **cancer**, tala med din läkare. Din läkare behöver bestämma om du då kan behandlas med Tuyory.
- 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 Tuyory.

- 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 Tuyory och under behandlingens gång, för att fastställa att du inte har för lågt antal vita blodkroppar eller blodplättar eller för höga nivåer av leverenzymmer i blodet.

Barn och ungdomar

Tuyory 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 Tuyory.

Andra läkemedel och Tuyory

Tala om för din läkare om du (eller ditt barn, om barnet är patienten) tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Tuyory 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 **høgt blodtryck**
- teofyllin, används för att behandla **astma**
- warfarin eller fenprokumon, används som **blodförtunnande medel**
- fenytoin, används för att behandla **epilepsi**
- ciklosporin, används för att **håmma immunsystemet** i samband med organtransplantation
- benzodiazepiner (t.ex. temazepam), används för att **lindra oro**.

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

Graviditet, amning och fertilitet

Tuyory ska inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt. Tala med din läkare om du är gravid, eventuellt kan vara gravid eller planerar att bli gravid.

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

Sluta amma om du ska få Tuyory, och tala med din läkare. Gör ett uppehåll på minst 3 månader efter din sista behandling innan du börjar amma. Det är okänt om Tuyory 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 eller använda maskiner.

Tuyory innehåller natrium och polysorbat

Efter spädning med 0,9 % natriumkloridlösning innehåller detta läkemedel 230,6 mg natrium per 800 mg, som är den högsta dosen och det motsvarar 11,5 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 gram natrium för en vuxen. Ta hänsyn till detta om du följer en natriumfattig kost.

Detta läkemedel innehåller 5 mg polysorbat 80 (E 433) i varje 200 mg/10 ml injektionsflaska, 10 mg polysorbat 80 i varje 400 mg/20 ml injektionsflaska och 2 mg polysorbat 80 i varje 80 mg/4 ml injektionsflaska, vilket motsvarar 0,5 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för läkaren om du har eller ditt barn har några kända allergier.

3. Hur du använder Tuyory

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

Tuyory 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 Tuyory 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 Tuyory 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 Tuyory 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 Tuyory 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 Tuyory 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 Tuyory var fjärde vecka genom ett dropp in i en ven (intravenös infusion) under 1 timme.

Patienter med CRS

Den vanliga dosen av Tuyory är **8 mg per kg kroppsvikt om du väger 30 kg eller mer**. Dosen är **12 mg per kg kroppsvikt om du väger mindre än 30 kg**.

Tuyory kan ges ensamt eller i kombination med kortikosteroider.

Patienter med covid-19

Den vanligaste doseringen av Tuyory är **8 mg per kg kroppsvikt**. En andra dos kan behöva ges.

Om du får för stor mängd av Tuyory

Eftersom Tuyory ges av en läkare eller sköterska är det inte troligt att du får för mycket. Om du ändå är orolig, tala med läkaren.

Om du har missat en dos av Tuyory

Eftersom Tuyory ges av en läkare eller sköterska är det inte troligt att du glömmer en dos. Om du ändå är orolig, tala med läkaren eller sjuksköterskan.

Om du slutar att få Tuyory

Du ska inte sluta använda Tuyory 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 detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Biverkningar kan uppstå upp till åtminstone 3 månader efter din senaste Tuyory-dos.

Eventuella allvarliga biverkningar:

Tala **omedelbart** med din läkare om du upplever någon av följande biverkningar:

Dessa är vanliga och kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

Allergiska reaktioner under eller efter infusion:

- andningssvårigheter, tryck över bröstet, yrsel
- utslag, klåda, nässelutslag, svullnad av läppar, tunga eller ansikte

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 1000 personer

- trötthet
- smärta i buken
- gulsot (gulaktig missfärgning av hud och ögon)

Lista över andra möjliga biverkningar

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 personer

- infektion i övre luftvägarna med typiska symtom såsom hosta, nästäppa, rinnande näsa, halsont och huvudvärk
- höga blodfets-(*kolesterol*)värden

Vanliga biverkningar:

Kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- lunginflammation (pneumoni)
- bältros (herpes zoster)
- sår på läpparna (oralt herpes simplex), blåsor
- hudinfektion (cellulit) ibland med feber och frossbrytningar
- utslag och klåda, näselfeber
- 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 personer

- 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 1000 personer

- Stevens-Johnsons syndrom (hudutslag som kan leda till svåra blåsor och hudavlossning)
- dödliga allergiska reaktioner (anafylaxi)
- inflammation i levern (hepatit), gulsot

Mycket sällsynta biverkningar:

Kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer

- låga blodvärden för vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar visat med blodprover
- leversvikt

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 leverenzym.

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.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. 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.

5. Hur Tuyory ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tocilizumab.
Varje injektionsflaska med 4 ml innehåller 80 mg tocilizumab (20 mg/ml).
Varje injektionsflaska med 10 ml innehåller 200 mg tocilizumab (20 mg/ml).
Varje injektionsflaska med 20 ml innehåller 400 mg tocilizumab (20 mg/ml).
- Övriga innehållsämnen är sackaros, polysorbat 80 (E 433), dinatriumfosfatdihydrat, natriumdivätefosfatdihydrat, fosforsyra, koncentrerad (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 ”Tuyory innehåller natrium och polysorbat”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tuyory är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning. Koncentratet är en klar till opalskimrande, färglös till svagt gul lösning.

Tuyory tillhandahålls som injektionsflaskor innehållande 4 ml, 10 ml och 20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Förpackningsstorlekar om 1 och 4 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19–21.

1103 Budapest

Ungern

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

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

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 Tuyory.

För infusionsadministrering ska endast polyvinylklorid (PVC), polypropen (PP) eller polyeten (PE) infusionspåsar användas.

Efter spädning är den utspädda infusionslösningen fysikaliskt och kemiskt stabil i natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion. Det kan förvaras i 50 timmar vid 30°C och upp till 4 veckor i kylskåp vid 2°C - 8°C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den utspädda infusionslösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är tillämplig 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.

Vuxna patienter med RA, covid-19 och CRS (≥ 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 Tuyory koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av Tuyory som behövs (**0,4 ml/kg**) ska dras upp ur injektionsflaskan och överförs 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, pJIA och CRS 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 Tuyory koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av Tuyory som behövs (**0,4 ml/kg**) ska dras upp ur injektionsflaskan och överförs 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 och CRS 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 Tuyory koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av Tuyory som behövs (**0,6 ml/kg**) ska dras upp ur injektionsflaskan och överförs 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 Tuyory koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av Tuyory som behövs (**0,5 ml/kg**) ska dras upp ur injektionsflaskan och överförs till infusionspåsen om 50 ml. Den totala slutvolymen ska vara 50 ml. För att blanda lösningen, vänd försiktigt infusionspåsen för att undvika skumbildning.

Tuyory är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

▼ 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.

Bipacksedel: Information till användaren

Tuyory 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta tocilizumab

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, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

Tillsammans med denna bipacksedel får du ett **patientkort** med viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till innan och under behandling med Tuyory.

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Tuyory är och vad det används för

Tuyory innehåller den aktiva substansen tocilizumab, vilket är ett protein som framställts från särskilda immunceller (monoklonal antikropp), som hämmar effekten av ett specifikt protein (cytokin) som heter interleukin-6. Detta protein deltar i inflammatoriska processer i kroppen och genom att hämma proteinet kan inflammationen i din kropp minska.

Tuyory 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.
- **vuxna med svår, aktiv och fortskridande reumatoid artrit (RA)** som inte har behandlats med metotrexat tidigare.

Tuyory hjälper till att minska symtom vid RA som smärta och svullnad i dina leder och du kan få det lättare att utföra dina dagliga sysslor. Tuyory har visats bromsa skador på brosk och skelett i lederna som orsakas av sjukdomen, och kan därför förbättra förmågan att genomföra vanliga dagliga aktiviteter.

Tuyory ges vanligtvis i kombination med en annan medicin som används vid RA som heter metotrexat. Om din läkare bedömer att metotrexat är olämpligt för dig kan Tuyory ges ensamt.

- **vuxna som har en sjukdom i artärerna som kallas jättecelsarterit (GCA)** och som orsakas av inflammation i kroppens största artärer, särskilt de som förser huvudet och nacken med blod.

Symtom inkluderar huvudvärk, utmattning och smärta i käken. Effekter kan inkludera stroke eller blindhet.

Tuyory kan minska smärta och svullnad i artärer och vener i ditt huvud, nacke och armar.

GCA behandlas oftast med läkemedel som kallas kortison. Dessa är oftast effektiva men kan ha biverkningar när de används i höga doser under lång tid. En minskning av dosen kan också leda till att GCA återkommer. Att lägga till Tuyory till behandlingen innebär att kortison kan användas under en kortare tid och sjukdomen ändå hålls under kontroll.

- **barn och ungdomar, 1 år och äldre, med aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)** som är en inflammatorisk sjukdom som orsakar smärta och svullnad i en eller flera leder samt feber och utslag.

Tuyory används för att förbättra symptomen av sJIA och kan ges i kombination med metotrexat eller ensamt.

- **barn och ungdomar, 2 år eller äldre, med aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA).** pJIA är en inflammatorisk sjukdom som orsakar smärta och svullnad i en eller flera leder.

Tuyory används för att förbättra symptomen av pJIA och kan ges i kombination med metotrexat eller ensamt.

2. Vad du behöver veta innan du använder Tuyory

Använd inte Tuyory

- om du eller det barn du vårdar, är allergisk mot tocilizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du eller det barn du vårdar har en aktiv, svår infektion.

Om något av detta stämmer in på dig skall du tala om det för din läkare. Använd inte Tuyory.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Tuyory.

- Om du får en **allergisk reaktion** som såsom tryck över bröstet, väsande andning, svår yrsel eller svimningskänsla, svullna läppar, tunga, ansikte eller klåda på huden, nässelutslag eller hudutslag under eller efter injektionen, **kontakta läkare omedelbart.**
- Om du har upplevt symtom på en allergisk reaktion efter att du tagit Tuyory, **ta inte nästa dos innan** du informerat din läkare OCH din läkare har sagt att du kan ta nästa dos.
- Om du har någon typ av **infektion**, såväl kort- eller långvarig eller om du ofta drabbas av infektioner. **Kontakta genast läkare** om du inte mår bra. Tuyory kan minska kroppens förmåga att hantera 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. Din läkare kommer att kontrollera eventuella tecken och symtom på tuberkulos innan du påbörjar behandling med Tuyory. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktnedgång, håglöshet, lätt feber) eller någon annan infektion uppträder under eller efter behandlingen, kontakta din läkare omedelbart.
- Om du tidigare har haft **sår i tarmen eller divertikulit** (inflammationer i tarmväggen), tala med din läkare. Symtomen kan vara buksmärta och oförklarliga förändringar i tarmtömningsvanor och feber.

- Om du har någon **leversjukdom**, tala med din läkare. Innan du använder Tuyory kan läkaren behöva ta ett blodprov för att mäta din leverfunktion.
- **Om du som patient nyligen har vaccinerat dig**, eller planerar att låta vaccinera dig, tala med din läkare. Det rekommenderas att alla patienter immuniseras enligt gällande vaccinationsriktlinjer innan Tuyory-behandling påbörjas. Vissa typer av vacciner bör inte ges under behandling med Tuyory.
- Om du har **cancer**, tala med din läkare. Din läkare behöver bestämma om du då kan behandlas med Tuyory.
- Om du har **riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom** såsom högt blodtryck eller höga kolesterolvärden, tala med din läkare. Dessa faktorer behöver följas under din behandling med Tuyory.
- Om du har måttliga till svåra **problem med njurfunktionen** kommer din läkare att följa detta.
- Om du har **ihållande huvudvärk**.

Din läkare kommer att ta blodprover innan du får Tuyory för att fastställa att du inte har för lågt antal vita blodkroppar eller blodplättar eller för höga nivåer av leverenzymmer i blodet.

Barn och ungdomar

Tuyory subkutan injektion rekommenderas inte till barn yngre än 1 år. Tuyory får inte ges till barn med sJIA som väger mindre än 10 kg.

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 Tuyory.

Andra läkemedel och Tuyory

Tala om för din läkare om du (eller ditt barn, om barnet är patienten) tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Tuyory 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
- benzodiazepiner (t.ex. temazepam), används för att lindra oro.

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

Graviditet, amning och fertilitet

Tuyory ska inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt. Tala med din läkare om du är gravid, eventuellt kan vara gravid eller planerar att bli gravid.

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

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

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel kan orsaka yrsel. Om du upplever yrsel ska du inte framföra fordon eller använda maskiner.

Tuyory innehåller natrium och polysorbat

Detta läkemedel innehåller 0,27 mg polysorbat 80 (E 433) i varje 162 mg/0,9 ml förfylld spruta, vilket motsvarar 0,3 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för läkaren om du har eller ditt barn har några kända allergier.

3. Hur du använder Tuyory

Använd alltid detta läkemedel exakt enligt anvisningar från läkaren, apotekspersonal eller sjuksköterska. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Behandlingen kommer att förskrivas och påbörjas av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av diagnostik och behandling av RA, sJIA, pJIA eller GCA.

Den rekommenderade dosen

Dosen för vuxna med RA eller GCA är 162 mg (innehållet i 1 förfylld spruta) givet en gång i veckan.

Barn och ungdomar med sJIA (1 år eller äldre)

Den vanliga dosen av Tuyory beror på patientens vikt.

- Om patienten väger **mindre än 30 kg** är dosen: 162 mg (innehållet i en förfylld spruta) en gång varannan vecka.
- Om patienten väger **30 kg eller mer** är dosen: 162 mg (innehållet i en förfylld spruta) en gång i veckan.

Barn och ungdomar med pJIA (2 år eller äldre)

Den vanliga dosen av Tuyory beror på patientens vikt.

- Om patienten väger **mindre än 30 kg** är dosen: 162 mg (innehållet i en förfylld spruta) en gång var tredje vecka.
- Om patienten väger **30 kg eller mer** är dosen: 162 mg (innehållet i en förfylld spruta), en gång varannan vecka.

Tuyory ges som injektion under huden (*subkutan*). Till en början kommer kanske din läkare eller sjuksköterska att injicera Tuyory. Din doktor kan även besluta att du själv kan injicera Tuyory. I sådant fall kommer du att få lära dig att själv injicera Tuyory. Föräldrar och vårdgivare får träning i hur man injicerar Tuyory för patienter som inte kan injicera sig själva, till exempel barn.

Använd inte om läkemedlet är grumligt eller innehåller partiklar, har någon annan färg än färglös till gulaktig, eller om någon del av den förfyllda sprutan verkar vara skadad.

Efter att locket har tagits bort måste injektionen påbörjas inom **5 minuter** (se avsnitt 5 i bipacksedeln).

Tala med din läkare om du har några frågor om att injicera dig själv eller ett barn som du tar hand om.

Du hittar detaljerade instruktioner för injektion i slutet av denna bipacksedel.

Om du använt för stor mängd av Tuyory

Eftersom Tuyory ges med en förfylld spruta är det inte sannolikt att du får för mycket. Om du ändå är orolig, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om en vuxen patient med RA eller GCA eller ett barn eller ungdom med sJIA missar eller glömmer en dos

Det är mycket viktigt att använda Tuyory exakt enligt läkarens anvisningar. Håll reda på när du ska ta din nästa dos.

- Om du glömt din veckodos inom 7 dagar efter planerad dosering, ta din dos på nästa schemalagda dag.
- Om du glömt din dos som tas varannan vecka inom 7 dagar efter planerad dosering, injicera en dos så fort du kommer ihåg det och ta din nästa dos på din vanliga schemalagda dag.
- Om du glömt din dos som ska tas varje vecka eller varannan vecka med mer än 7 dagar efter planerad dosering eller inte är säker på när du ska injicera Tuyory, ring din läkare eller tala med apotekspersonal.

Om ett barn eller en ungdom med pJIA missar eller glömmar en dos

Det är mycket viktigt att använda Tuyory exakt enligt läkarens anvisningar. Håll reda på din nästa dos.

- Om en dos missas inom 7 dagar efter planerad dosering, injicera en dos så fort du kommer ihåg det och ge nästa dos som vanligt på schemalagd dag.
- Om en dos missas med mer än 7 dagar efter planerad dosering eller om du inte är säker på när du ska injicera Tuyory, ring läkaren eller tala med apotekspersonal.

Om du slutar att använda Tuyory

Du bör inte sluta använda Tuyory utan att först diskutera med din läkare.

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

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar kan uppstå upp till åtminstone 3 månader efter din senaste Tuyory-dos.

Eventuella allvarliga biverkningar:

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever någon av följande biverkningar:

Dessa är vanliga och kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

Allergiska reaktioner under eller efter injektionen:

- svårigheter att andas, tryck över bröstet eller yrsel
- utslag, klåda, nässelutslag, svullna läppar, tunga eller ansikte

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 1000 personer

- trötthet
- smärta i buken
- gulsot (gulaktig missfärgning av hud och ögon)

Lista över andra möjliga biverkningar

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 personer

- övre luftvägsinfektion med typiska symtom såsom hosta, nästäppa, rinnande näsa, halsont och huvudvärk

- höga blodfetts- (*kolesterol*)värden.
- reaktioner vid injektionsstället

Vanliga biverkningar:

Kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- lunginflammation (pneumoni)
- bältros (herpes zoster)
- sår på läpparna (munherpes), blåsor
- hudinfektion (cellulit) ibland med feber och frossbrytningar
- utslag och klåda, nässelutslag
- 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 blodkoagulation).

Mindre vanliga biverkningar:

Kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- divertikulit (inflammatoriska fickbildningar i tarmen som ger feber, illamående, diarré, förstoppning, buksmärta)
- röda och svullna partier i munnen
- höga blodfetter (triglycerider)
- magsår
- njursten
- underfunktion av sköldkörtel

Sällsynta biverkningar:

Kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer

- Stevens-Johnsons syndrom (hudutslag som kan leda till svåra blåsor och hudavlossning)
- dödliga allergiska reaktioner (anafylaxi)
- inflammation i levern (hepatit), gulsot

Mycket sällsynta biverkningar:

Kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer

- låga blodvärden för vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar visat med blodprover
- leversvikt

Biverkningar hos barn och ungdomar med sJIA eller pJIA

Biverkningar hos barn och ungdomar med sJIA eller pJIA är generellt sätt likartade som hos vuxna. Vissa biverkningar ses oftare hos barn och ungdomar som: inflammation i näsa och hals, huvudvärk, illamående och lägre antal vita blodkroppar.

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.

5. Hur Tuyory ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas. Den förfyllda sprutan kan förvaras i upp till 2 veckor vid högst 30 °C efter att den tagits ut ur kylskåpet.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Använd inte detta läkemedel om det är grumligt eller innehåller partiklar, om lösningen har någon annan färg än klar till svagt gulaktig eller om någon del av den förfyllda sprutan verkar vara skadad.

Sprutan får inte skakas. Efter att locket avlägsnas måste Tuyory injiceras inom **5 minuter** för att förhindra att läkemedlet torkar och blockerar nålen. Om den förfyllda sprutan inte används inom 5 minuter efter att locket har avlägsnats måste du kassera den i en sticksäker behållare och använda en ny förfylld spruta.

Om du efter att du fört in nålen inte kan trycka ned kolven måste du kassera den förfyllda sprutan i en sticksäker behållare och använda en ny förfylld spruta.

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.
Varje förfylld spruta innehåller 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.
- Övriga innehållsämnen är L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-valin, L-metionin, polysorbat 80 (E 433), fosforsyra, koncentrerad (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 ”Tuyory innehåller polysorbat”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tuyory är en injektionsvätska, lösning. Lösningen är färglös till svagt gulaktig.

Tuyory tillhandahålls som en 0,9 ml förfylld spruta innehållandes 162 mg tocilizumab injektionsvätska, lösning.

Varje förpackning innehåller 4 förfyllda sprutor **och** multiförpackningar innehåller 12 (3 förpackningar med 4) förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19–21.

1103 Budapest

Ungern

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

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

Detaljerad och uppdaterad information om denna produkt och det senaste godkända patientutbildningsmaterialet finns också tillgängligt genom att skanna QR-koden som finns nedan eller ytterkartongen med en smartphone. Samma information finns även på följande URL:
www.tuyoryinfo.com

QR-kod som ska inkluderas

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

Vad du behöver veta för att använda din förfyllda spruta med Tuyory på ett säkert sätt?

Det är viktigt att läsa, förstå och följa dessa instruktioner så att du eller din vårdgivare använder Tuyory förfylld spruta på ett korrekt sätt. Dessa instruktioner ersätter inte anvisningar du får av sjukvårdspersonal. Sjukvårdspersonal bör visa dig hur man förbereder och injicerar på ett korrekt sätt innan du använder den förfyllda sprutan för första gången. Om du har frågor prata med sjukvårdspersonal. Försök inte injicera Tuyory förfylld spruta innan du är säker på att du förstår hur den ska användas.

Läs även bipacksedeln som bifogas Tuyory förfylld spruta. Den innehåller den viktigaste informationen som du behöver veta om medicinen. Det är viktigt att du får fortsatt uppföljning av din behandlande läkare under tiden du använder Tuyory.

För att minimera risken för oavsiktliga nålstick är Tuyorys förfyllda spruta utrustad med ett genomskinligt automatiskt nålskydd. Nålskyddet aktiveras automatiskt efter att injektionen har givits.

Viktig information

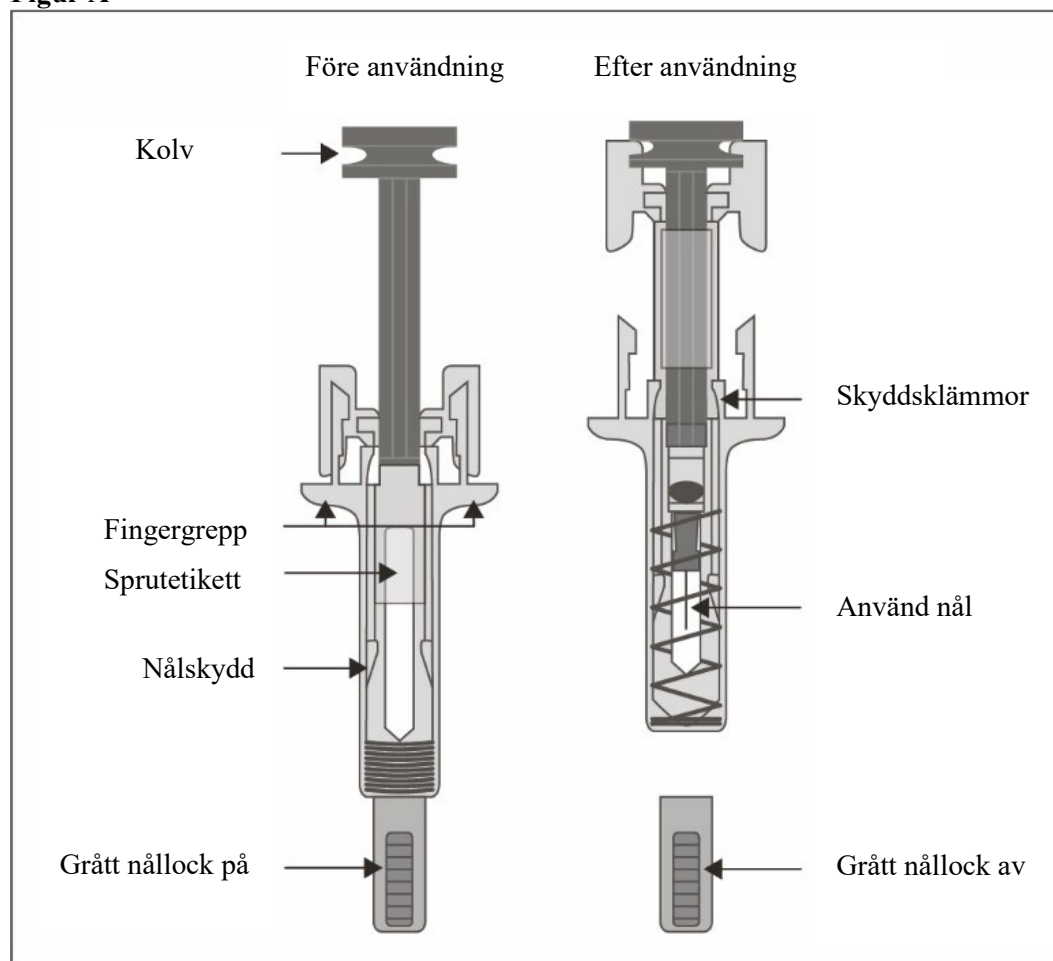
- **Försök inte aktivera den förfyllda sprutan före injektion; till exempel genom att röra skyddsklämmorna. Den kommer att låsas på plats och förhindra injektion.**
- **Använd inte sprutan om den verkar vara skadad**
- **Använd inte sprutan om vätskan är grumlig, ogenomskinlig, missfärgad eller innehåller partiklar**
- **Försök aldrig att ta isär sprutan**
- **Ta inte bort nållocket förrän du är redo att injicera**
- **Injicera inte genom kläder som täcker huden**
- **Återanvänd aldrig samma spruta**

Förvaring

Förvara Tuyory förfylld spruta och alla andra läkemedel utom syn- och räckhåll för barn. Förvara alltid sprutan i kylskåp vid en temperatur på 2 °C – 8 °C. Den förfyllda sprutan kan förvaras i upp till totalt 2 veckor vid högst 30 °C efter att den tagits ut ur kylskåpet. Den förfyllda sprutan måste alltid förvaras i kartongen. Skydda sprutan från att frysa och från ljus. Förvara sprutorna torrt.

Den förfyllda sprutans delar (se figur A)

Figur A



Du behöver följande för att injicera:

Ingår i förpackningen:

- Förfylld spruta

Ingår inte i förpackningen:

- Sprintsudd
- Steril bomullstuss eller gasväv
- Sticksäker behållare för ett säkert omhändertagande av nållocket och den använda sprutan

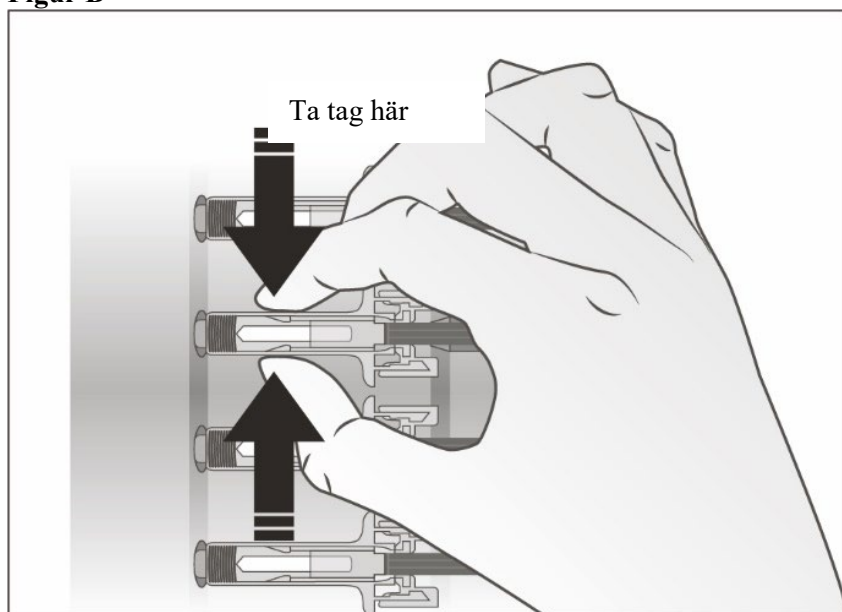
En plats att lägga din utrustning på:

- **Hitta en väl upplyst, ren, plan yta såsom ett bord**

Steg 1. Kontrollera sprutan visuellt

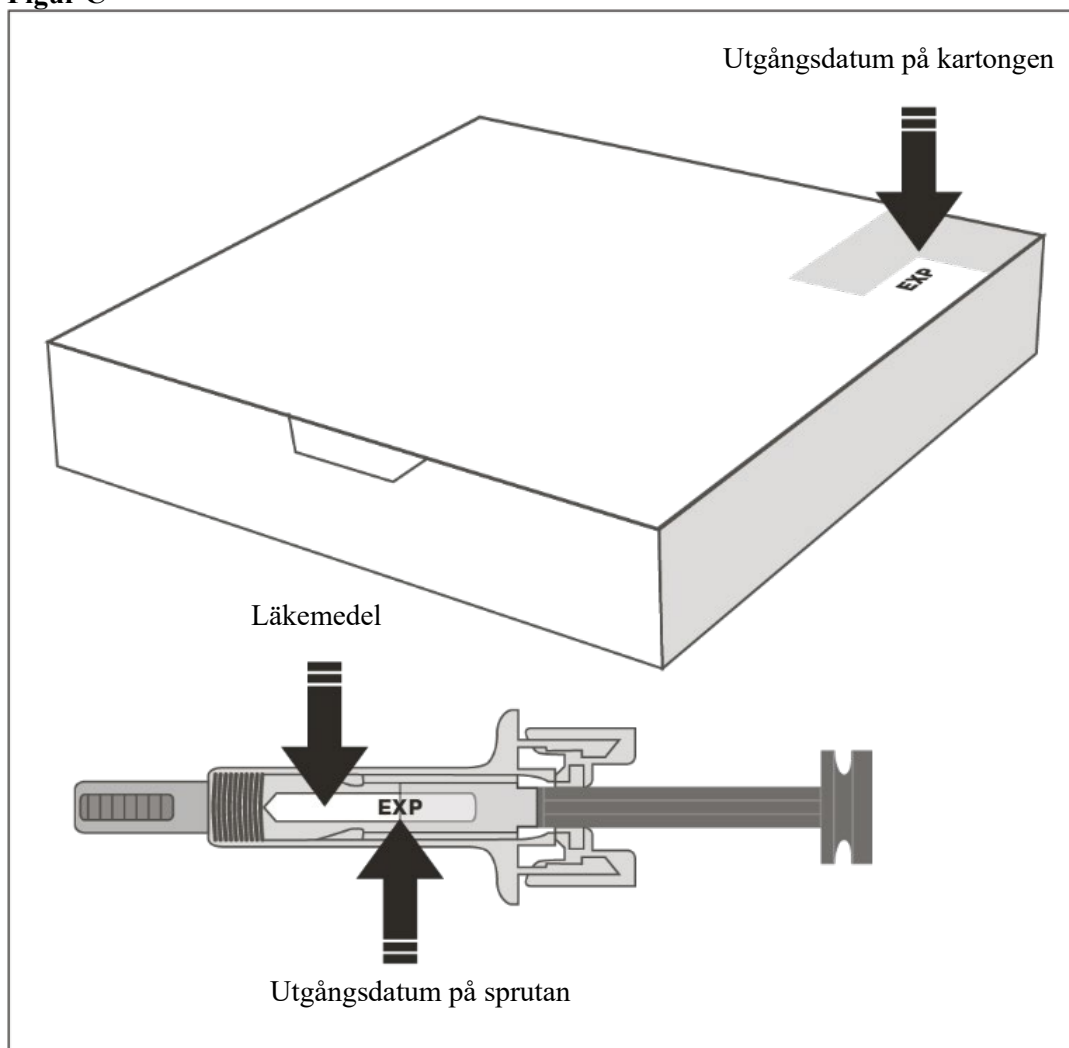
- Ta ut kartongen som innehåller sprutan ur kylskåpet.
- Om du öppnar kartongen för första gången, kontrollera att den är ordentligt förseglad. Använd inte den förfyllda sprutan om kartongen ser ut som om den redan har öppnats.
- Öppna kartongen.
- Ta tag i den förfyllda sprutans nålskydd för att ta ut den förfyllda sprutan ur kartongen (**se figur B**).
 - Ta inte tag i kolven.
 - Ta inte tag i nållocket.
 - Rör inte vid skyddsklämmorna på sprutan eftersom det kan skada sprutan.

Figur B



- Undersök sprutan visuellt, såväl som läkemedlet i sprutan. Detta är viktigt för att säkerställa att sprutan och läkemedlet är säkra att använda.
- Kontrollera utgångsdatumet på förpackningen och på sprutans etikett (**se figur C**) för att säkerställa att det inte har passerat (löpt ut). Använd inte sprutan om utgångsdatumet har passerat. Detta är viktigt för att säkerställa att sprutan och läkemedlet är säkra att använda.

Figur C



Kasta sprutan och använd den inte om:

- läkemedlet är grumligt
- läkemedlet innehåller partiklar
- läkemedlet har någon annan färg än färglös till gulaktig
- någon del av sprutan verkar vara skadad

Steg 2. Låt sprutan uppnå rumstemperatur

- Ta inte bort nålhylsan på din spruta innan steg 5. Om nållocket tas bort för tidigt kan läkemedlet torka och blockera nålen.
- Placera sprutan på en ren och plan yta och låt sprutan uppnå rumstemperatur (18 °C – 28 °C) under ca 25–30 minuter. Om sprutan inte uppnår rumstemperatur kan detta ge upphov till obehag under injektionen och det kan vara svårt att trycka ner kolven.
- Värm inte upp sprutan på något annat sätt.

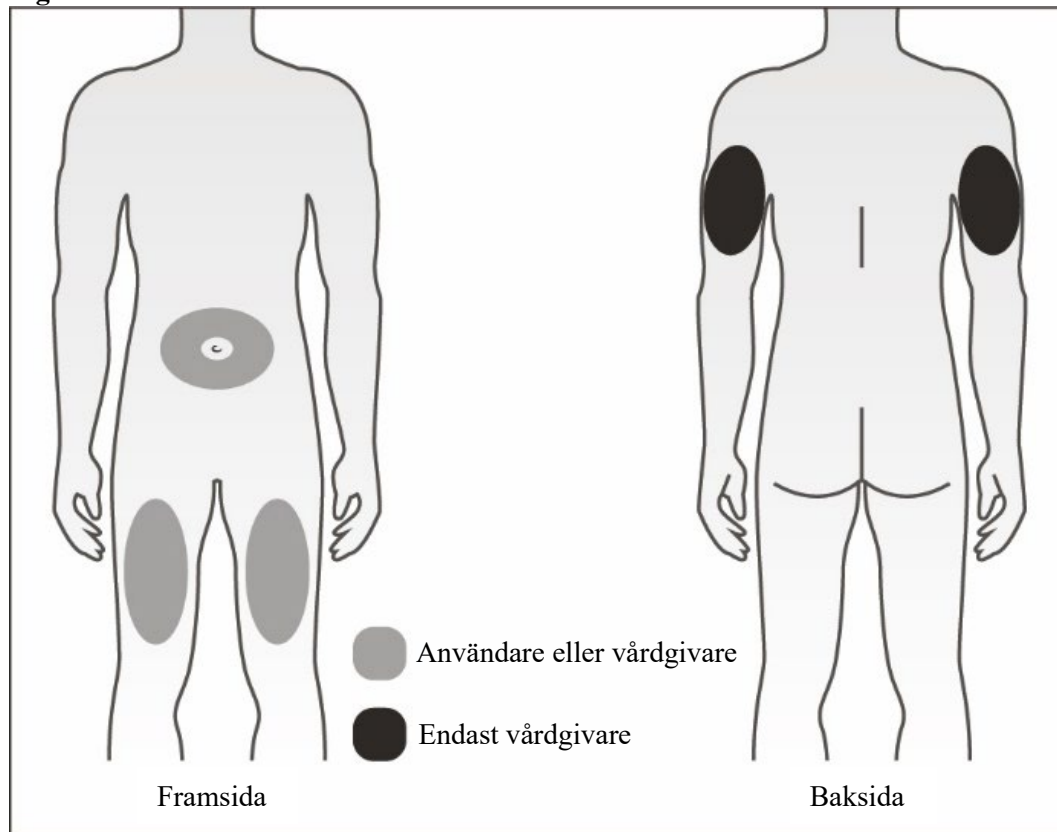
Steg 3. Tvätta dina händer

- Tvätta dina händer med tvål och vatten.

Steg 4. Välj och förbered ett injektionsställe

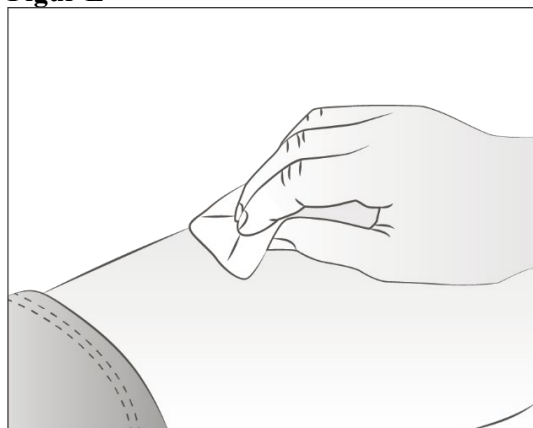
- Rekommenderade injektionsställen är framsidan och mitten av låren samt nedre delen av buken minst fem centimeter nedanför naveln. (Se figur D)
- Om en vårdgivare ger injektionen kan ytterdelen av överarmarna också användas. (Se figur D)

Figur D



- Du bör använda olika områden varje gång du ger dig själv en injektion, minst tre centimeter från din senaste injektion.
- Injicera inte i områden som kan irriteras av ett bälte eller ett midjeband. Injicera inte i födelsemärken, ärr, blåmärken eller i områden där huden är öm, röd, hård eller är skadad.
- Rengör området med en spritsudd för att minska risken för infektioner. (Se figur E)

Figur E

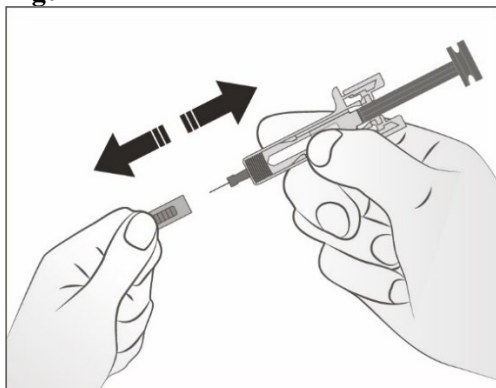


- Låt huden torka i ungefär 10 sekunder.
- Var noga med att inte vidröra det rengjorda området före injektionen. Fläkt eller blås inte på den rengjorda ytan.

Steg 5. Ta bort nållocket

- Håll inte sprutan i kolven medan du tar bort nållocket.
- Håll i sprutans nålskydd stadigt med ena handen och dra av nållocket med andra handen. (Se **figur F**) Om du inte kan ta bort nållocket bör du be om hjälp av en vårdgivare eller kontakta sjukvårdspersonal.

Figur F



- Rör inte nålen eller låt den komma åt någon yta.
- Du kan se en droppe vätska vid nålspetsen. Detta är normalt.
- Kasta bort nållocket i en sticksäker behållare.

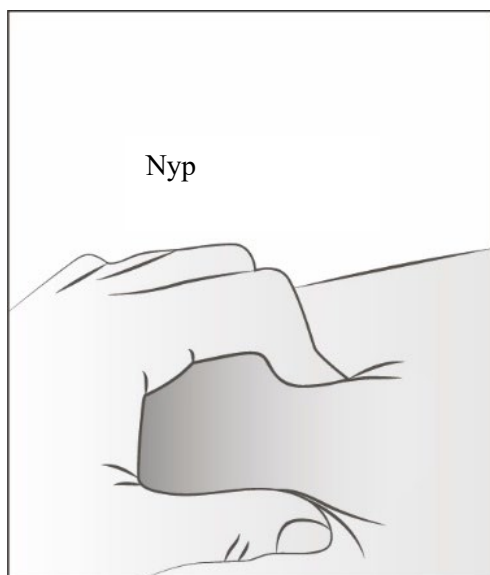
OBS: När nållocket har tagits bort måste sprutan användas omedelbart.

- Om sprutan inte används inom 5 minuter efter att locket har tagits bort måste den kasseras i en sticksäker behållare och en ny spruta måste användas. Om nållocket avlägsnas i mer än 5 minuter kan det vara svårare att utföra injektionen eftersom läkemedlet kan torka och blockera nålen.
- Sätt aldrig tillbaka nållocket igen efter att det har avlägsnats.

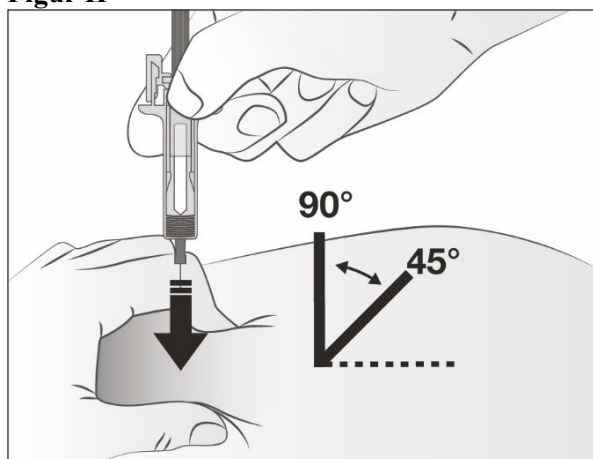
Steg 6. Injicera

- Håll sprutan bekvämt i handen.
- Nyp tag i huden vid det rena injektionsstället med din fria hand (se **figur G**) för att vara säker på att nålen kan föras in under huden på rätt sätt. Det är viktigt att nypa ihop huden för att säkerställa att du injicerar under huden (i fettvävnad) och inte djupare (i en muskel). Injektion i muskeln kan ge upphov till en obehaglig injektion.

Figur G



Figur H

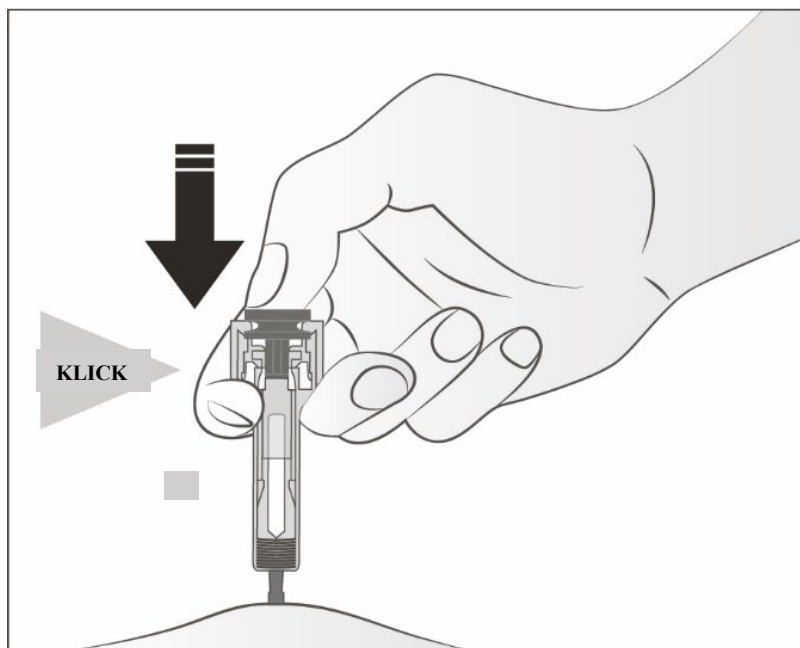


- Stick in nålen hela vägen in i hudvecket i en vinkel mellan 45° till 90° med en snabb och säker rörelse. (Se figur H)
- Håll inte i eller tryck inte på kolven medan du för in nålen i huden.

Det är viktigt att välja rätt vinkel för att säkerställa att läkemedlet ges under huden (i fettvävnad), annars kan injektion vara smärtsam och medicinen kanske inte fungerar.

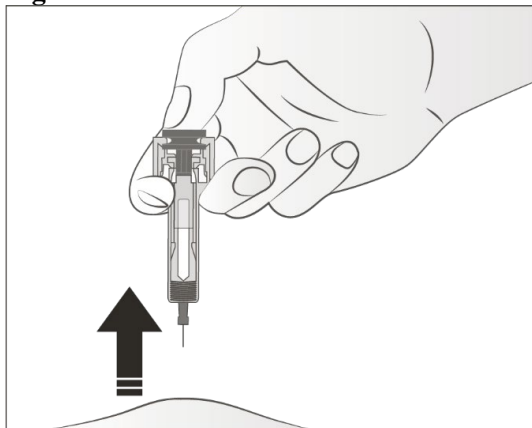
- Håll därefter sprutan i denna position och släpp taget om huden.
- Injicera långsamt allt läkemedel genom att försiktigt trycka ner kolven ända till botten till du hör och känner ett "klick". (Se figur I)
- Du måste trycka kolven hela vägen ner för att säkerställa att du får hela dosen av medicinen och att skyddsklämmorna helt skjuts åt sidan. Om kolven inte är helt nedtryckt kommer nålskyddet inte att lösas ut för att skydda nålen när den avlägsnas. Om nålen inte täcks, placera försiktigt sprutan i en sticksäker behållare för att undvika skador orsakade av nålen.

Figur I



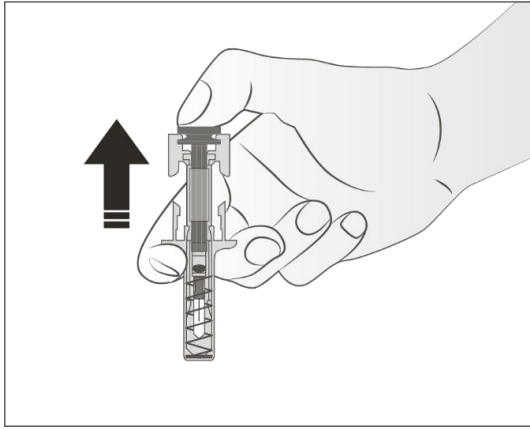
- När kolven har skjutits ner hela vägen, fortsätt att trycka ned kolven för att vara säker på att allt läkemedel injiceras innan nålen dras ur huden.
- Fortsätt att trycka ned kolven medan du tar ut nålen ur huden i samma vinkel som den fördes in. (Se figur J)
- Om du inte kan trycka ner kolven efter att du fört in nålen måste du kassera den förfyllda sprutan i en sticksäker behållare och använda en ny förfylld spruta (börja igen vid steg 2). Om du fortfarande upplever svårigheter, kontakta din sjukvårdspersonal.

Figur J



- När nålen är helt ute ur huden kan du släppa kolven. Nålskyddet kommer då att skydda nålen. (Se figur K)

Figur K

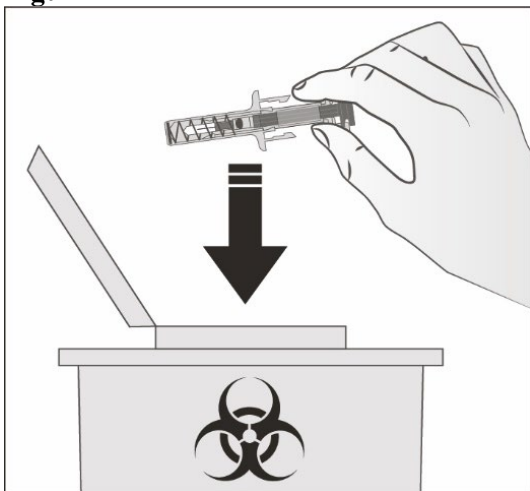


- Om du ser bloddroppar vid injektionsstället kan du trycka en bomullstuss eller gasväv mot injektionsstället i ca 10 sekunder.
- Gnugga inte på injektionsstället.
- Skriv datum, tid och den specifika kroppsdel där du injicerade dig själv. Det kan också vara bra att skriva ner eventuella frågor eller funderingar kring injektionen så att du kan fråga din vårdgivare.

Step 7. Kassera sprutan

- Försök inte sätta tillbaka locket på din spruta.
- Kasta använda sprutor i en sticksäker behållare. Be sjukvårdspersonalen om instruktioner för hur du ska kasta bort använda sprutor. Fråga din vårdgivare eller apotekspersonal om var du kan få tag på en behållare för vassa föremål eller vilka andra typer av sticksäkra behållare du kan använda för att säkert kassera dina använda sprutor, om du inte har en (se figur L).

Figur L



Be sjukvårdspersonalen om instruktioner för hur du ska kasta bort använda sprutor. Det kan finnas regler för hur använda sprutor ska kastas.

Kasta inte bort använda sprutor eller den sticksäkra behållaren i hushållssoporna och återvinn dem inte.

- Kassera den fulla behållaren enligt instruktioner från din sjukvårds- eller apotekspersonal.
- Förvara alltid den sticksäkra behållaren utom syn- och räckhåll för barn.

Råd angående överkänslighetsreaktioner (även kallat anafylaxi, om reaktionen är kraftig)

Om du vid någon tidpunkt efter en injektion med Tuyory utvecklar symtom som t.ex. hudutslag, klåda, frossa, svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg, bröstsmärta, väsande andning, svårigheter att andas eller svälja eller om du känner dig yr eller svimmar, bör du omedelbart söka akutvård.

Råd för att begränsa risken för en allvarlig infektion genom tidig upptäckt och behandling

Var uppmärksam på ett första tecken på en infektion såsom:

- värk i kroppen, feber, frossa
- hosta, obehag i bröstet/tryck över bröstet, andnöd
- rodnad, värme, ovanlig svullnad av huden eller leder
- buksmärta/ömhet och/eller förändring i tarmtömningsvanor

Ring din läkare och sök sjukvård omedelbart om du tror att du håller på att utveckla en infektion.

Om du har några frågor eller funderingar om din spruta, kontakta din läkare/sjuksköterska eller apotekspersonal för att få hjälp.

▼ 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.

Bipacksedel: Information till användaren

Tuyory 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna tocilizumab

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, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

Tillsammans med denna bipacksedel får du ett **patientkort** med viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till innan och under behandling med Tuyory.

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Tuyory är och vad det används för

Tuyory innehåller den aktiva substansen tocilizumab, vilket är ett protein som framställts från särskilda immunceller (monoklonal antikropp), som hämmar effekten av ett specifikt protein (cytokin) som heter interleukin-6. Detta protein deltar i inflammatoriska processer i kroppen och genom att hämma proteinet kan inflammationen i din kropp minska. Tuyory 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.
- **vuxna med svår, aktiv och fortskridande reumatoid artrit (RA)** som inte har behandlats med metotrexat tidigare.

Tuyory hjälper till att minska RA-symtom som smärta och svullnad i dina leder och du kan få det lättare att utföra dina dagliga sysslor. Tuyory har visats bromsa skador på brosk och skelett i lederna som orsakas av sjukdomen, och kan därför förbättra förmågan att genomföra vanliga dagliga aktiviteter.

Tuyory ges vanligtvis i kombination med en annan medicin som används vid RA som heter metotrexat. Om din läkare bedömer att metotrexat är olämpligt för dig kan Tuyory ges ensamt.

- **vuxna som har en sjukdom i artärerna som kallas jättecellsartrit (GCA)** och som orsakas av inflammation i kroppens största artärer, särskilt de som förser huvudet och nacken med blod. Symtom inkluderar huvudvärk, utmattning och smärta i käken. Effekter kan inkludera stroke eller blindhet.

Tuyory kan minska smärta och svullnad i artärer och vener i ditt huvud, nacke och armar.

GCA behandlas oftast med läkemedel som kallas kortison. Dessa är oftast effektiva men kan ha biverkningar när de används i höga doser under lång tid. En minskning av dosen kan också leda till att GCA återkommer. Att lägga till Tuyory till behandlingen innebär att kortison kan användas under en kortare tid och sjukdomen ändå hålls under kontroll.

- **barn och ungdomar, 12 år och äldre, med aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)** som är en inflammatorisk sjukdom som orsakar smärta och svullnad i en eller flera leder samt feber och utslag.

Tuyory används för att förbättra symptomen av sJIA och kan ges i kombination med metotrexat eller ensamt.

- **barn och ungdomar, 12 år eller äldre, med aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA).** pJIA är en inflammatorisk sjukdom som orsakar smärta och svullnad i en eller flera leder.

Tuyory används för att förbättra symptomen av pJIA och kan ges i kombination med metotrexat eller ensamt.

2. Vad du behöver veta innan du använder Tuyory

Använd inte Tuyory

- om du eller det barn du vårdar är allergisk mot tocilizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du eller det barn du vårdar har en aktiv, svår infektion.

Om något av detta stämmer in på dig skall du tala om det för din läkare. Använd inte Tuyory.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du ges Tuyory.

- Om du får en **allergisk reaktion** såsom tryck över bröstet, väsande andning, svår yrsel eller svimningskänsla, svullna läppar, tunga, ansikte eller klåda på huden, nässelutslag eller hudutslag under eller efter injektionen, **kontakta läkare omedelbart.**
- Om du har upplevt symptom på en allergisk reaktion efter att du tagit Tuyory, **ta inte nästa dos innan** du informerat din läkare OCH din läkare har sagt att du kan ta nästa dos.
- Om du har någon typ av **infektion**, såväl kort- eller långvarig eller om du ofta drabbas av infektioner. **Kontakta genast läkare** om du inte mår bra. Tuyory kan minska kroppens förmåga att hantera infektioner och kan förvärra en pågående infektion eller öka risken att få en ny infektion.
- Om du har haft **tuberkulos**, tala med din läkare. Din läkaren kommer att kontrollera eventuella tecken och symptom på tuberkulos innan du påbörjar behandling med Tuyory. Om symptom på tuberkulos (ihållande hosta, viktnedgång, håglöshet, lätt feber) eller någon annan infektion uppträder under eller efter behandlingen, kontakta din läkare omedelbart.
- Om du tidigare har haft **sår i tarmen eller divertikulit** (inflammationer i tarmen), tala med din läkare. Symptomen kan vara buksmärta och oförklarliga förändringar i tarmtömningsvanor och feber.

- Om du har någon **leversjukdom**, tala med din läkare. Innan du använder Tuyory kan läkaren behöva ta ett blodprov för att mäta din leverfunktion.
- **Om du som patient nyligen har vaccinerat dig**, eller planerar att låta vaccinera dig, tala med din läkare. Det rekommenderas att alla patienter immuniseras enligt gällande vaccinationsriktlinjer innan Tuyory-behandling påbörjas. Vissa typer av vacciner bör inte ges under behandling med Tuyory.
- Om du har **cancer**, tala med din läkare. Din läkare behöver bestämma om du då kan behandlas med Tuyory.
- Om du har **riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom** såsom högt blodtryck eller höga kolesterolvärden, tala med din läkare. Dessa faktorer behöver följas under din behandling med Tuyory.
- Om du har måttliga till svåra **problem med njurfunktionen** kommer din läkare att följa detta.
- Om du har **ihållande huvudvärk**.

Din läkare kommer att ta blodprover innan du får Tuyory, för att fastställa att du inte har för lågt antal vita blodkroppar eller blodplättar eller för höga nivåer av leverenzymmer i blodet.

Barn och ungdomar

Tuyory förfylld injektionspenna rekommenderas inte till barn under 12 års ålder. Tuyory får inte ges till barn med sJIA som väger mindre än 10 kg.

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 Tuyory.

Andra läkemedel och Tuyory

Tala om för din läkare om du (eller ditt barn, om barnet är patienten) tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Tuyory 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
- benzodiazepiner (t.ex. temazepam), används för att lindra oro.

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

Graviditet, amning och fertilitet

Tuyory ska inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt. Tala med din läkare om du är gravid, eventuellt kan vara gravid eller planerar att bli gravid.

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

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

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel kan orsaka yrsel. Om du upplever yrsel ska du inte framföra fordon eller använda maskiner.

Tuyory innehåller natrium och polysorbat

Detta läkemedel innehåller 0,27 mg polysorbat 80 (E 433) i varje 162 mg/0,9 ml förfylld spruta, vilket motsvarar 0,3 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för läkaren om du har eller ditt barn har några kända allergier.

3. Hur du använder Tuyory

Använd alltid detta läkemedel exakt enligt anvisningar från läkaren, apotekspersonal eller sjuksköterska. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Behandlingen kommer att förskrivas och påbörjas av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av diagnostik och behandling av RA, sJIA, pJIA eller GCA.

Den rekommenderade dosen

Dosen för RA eller GCA för vuxna är 162 mg (innehållet i 1 förfylld injektionspenna) givet en gång i veckan.

Ungdomar med sJIA (12 år eller äldre)

Den vanliga dosen av Tuyory beror på patientens vikt.

- Om patienten väger **mindre än 30 kg** är dosen: 162 mg (innehållet i en förfylld injektionspenna) en gång varannan vecka.
- Om patienten väger **30 kg eller mer** är dosen: 162 mg (innehållet i en förfylld injektionspenna) en gång i veckan.

Den förfyllda injektionspennan ska inte användas för att behandla barn som är under 12 år.

Ungdomar med pJIA (12 år eller äldre)

Den vanliga dosen av Tuyory beror på patientens vikt.

- Om patienten väger **mindre än 30 kg** är dosen: 162 mg (innehållet i en förfylld injektionspenna) en gång var tredje vecka.
- Om patienten väger **30 kg eller mer** är dosen: 162 mg (innehållet i en förfylld injektionspenna), en gång varannan vecka.

Den förfyllda injektionspennan ska inte användas för att behandla barn som är under 12 år.

Tuyory ges som injektion under huden (*subkutant*). Till en början kommer kanske din läkare eller sjuksköterska att injicera Tuyory. Din läkare kan även besluta att du själv kan injicera Tuyory. I sådant

fall kommer du att få lära dig att själv injicera Tuyory. Föräldrar och vårdgivare får träning i hur man injicerar Tuyory för patienter som inte kan injicera sig själva, till exempel barn.

Använd inte om läkemedlet är grumligt eller innehåller partiklar, har någon annan färg än färglös till gulaktig, eller om någon del av den förfyllda injektionspennan verkar vara skadad.

Efter att locket har tagits bort måste injektionen påbörjas inom **3 minuter** (se avsnitt 5 i bipacksedeln).

Tala med din läkare om du har några frågor om att själv injicera dig eller ett barn som du tar hand om. Du hittar detaljerade instruktioner för injektion i slutet av denna bipacksedel.

Om du använt för stor mängd av Tuyory

Eftersom Tuyory ges med en förfylld injektionspenna är det inte sannolikt att du får för mycket. Om du ändå är orolig, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om en vuxen patient med RA eller GCA eller en ungdom med sJIA missar eller glömmer en dos

Det är mycket viktigt att använda Tuyory exakt enligt läkarens anvisningar. Håll reda på när du ska ta din nästa dos.

- Om du glömt din veckodos och det inte har gått mer än 7, ta din dos på nästa schemalagda dag.
- Om du glömt din dos som tas varannan vecka och det inte har gått mer än 7 dagar, injicera en dos så fort du kommer ihåg det och ta din nästa dos på din vanliga schemalagda dag.
- Om du glömt din veckodos eller din dos som tas varannan vecka med mer än 7 dagareller inte är säker på när du ska injicera Tuyory, ring din läkare eller tala med apotekspersonal.

Om en ungdom med pJIA missar eller glömmer en dos

Det är mycket viktigt att använda Tuyory exakt enligt läkarens anvisningar. Håll reda på din nästa dos.

- Om en dos missas inom 7 dagar efter planerad dosering, injicera en dos så fort du kommer ihåg det och ge nästa dos som vanligt på schemalagd dag.
- Om en dos missas med mer än 7 dagar efter planerad dosering eller om du inte är säker på när du ska injicera Tuyory, ring läkaren eller tala med apotekspersonal.

Om du slutar att använda Tuyory

Du bör inte sluta använda Tuyory utan att först diskutera med din läkare.

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

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar kan uppstå upp till åtminstone 3 månader efter din senaste Tuyory-dos.

Eventuella allvarliga biverkningar:

Berätta för din läkare omedelbart om du upplever någon av följande biverkningar:

Dessa är vanliga och kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

Allergiska reaktioner under eller efter injektionen:

- svårigheter att andas, tryck över bröstet eller yrsel
- utslag, klåda, nässelutslag, svullna läppar, tunga eller ansikte

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 1000 personer

- trötthet
- smärta i buken
- gulsot (gulaktig missfärgning av hud och ögon)

Lista över andra möjliga biverkningar

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 personer

- övre luftvägsinfektion med typiska symtom såsom hosta, nästäppa, rinnande näsa, halsont och huvudvärk
- höga blodfetts- (*kolesterol*)värden.
- reaktioner vid injektionsstället

Vanliga biverkningar:

Kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- lunginflammation (pneumoni)
- bältros (herpes zoster)
- sår på läpparna (munherpes), blåsor
- hudinfektion (cellulit) ibland med feber och frossbrytningar
- utslag och klåda, nässelutslag
- 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 blodkoagulation).

Mindre vanliga biverkningar:

Kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- divertikulit (inflammerade fickbildningar på tarmen som ger feber, illamående, diarré, förstoppning, buksmärta)
- röda och svullna partier i munnen
- höga blodfetter (triglycerider)
- magsår
- njursten
- underfunktion av sköldkörtel

Sällsynta biverkningar:

Kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer

- Stevens-Johnsons syndrom (hudutslag som kan leda till svåra blåsor och hudavlossning)
- dödliga allergiska reaktioner (anafylaxi)
- inflammation i levern (hepatit), gulsot

Mycket sällsynta biverkningar:

Kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer

- låga blodvärden för vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar visat med blodprover
- leversvikt

Biverkningar hos barn och ungdomar med sJIA eller pJIA

Biverkningar hos barn och ungdomar med sJIA eller pJIA är generellt sätt likartade som hos vuxna. Vissa biverkningar ses oftare hos barn och ungdomar som: inflammation i näsa och hals, huvudvärk, illamående och lägre antal vita blodkroppar.

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.

5. Hur Tuyory ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas. Den förfyllda injektionspennan kan förvaras i upp till 2 veckor vid högst 30 °C efter att den tagits ut ur kylskåpet.

Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Använd inte detta läkemedel om det är grumligt eller innehåller partiklar, om lösningen har någon annan färg än klar till svagt gulaktig eller om någon del av den förfyllda injektionspennan verkar vara skadad.

Pennan får inte skakas. Efter att locket avlägsnas måste Tuyory injiceras inom **3 minuter** för att förhindra att läkemedlet torkar och blockerar nålen. Om den förfylld injektionspennan inte används inom 3 minuter efter att locket har avlägsnats måste du kassera den i en sticksäker behållare och använda en ny förfylld injektionspenna.

Om den blå indikatorn inte rör sig efter att du tryckt den förfyllda pennan mot huden, måste du kassera den förfyllda pennan i en sticksäker behållare. Försök inte att återanvända den förfyllda pennan. Upprepa inte injektionen med en annan förfylld penna. Kontakta sjukvårdspersonal för hjälp.

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.
Varje förfylld injektionspenna innehåller 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.
- Övriga innehållsämnen är L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-valin, L-metionin, polysorbat 80 (E 433), fosforsyra, koncentrerad (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 ”Tuyory innehåller polysorbat”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tuyory är en injektionsvätska, lösning. Lösningen är färglös till svagt gulaktig.

Tuyory tillhandahålls som en 0,9 ml förfylld injektionspenna innehållandes 162 mg tocilizumab injektionsvätska, lösning.

Varje förpackning innehåller 4 förfyllda pennor och multiförpackningar innehåller 12 (3 förpackningar med 4) förfyllda åennor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19–21.

1103 Budapest

Ungern

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

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

Detaljerad och uppdaterad information om denna produkt och det senaste godkända patientutbildningsmaterialet finns också tillgängligt genom att skanna QR-koden som finns nedan eller ytterkartongen med en smartphone. Samma information finns även på följande URL:

www.tuyoryinfo.com

QR-kod som ska inkluderas

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

Vad du behöver veta för att använda din förfyllda injektionspenna med Tuyory på ett säkert sätt.

Läs igenom och följ dessa användarinstruktioner som medföljer din förfyllda injektionspenna med Tuyory innan användning och vid varje gång du får ett förnyat recept. Innan du använder Tuyory förfylld injektionspenna första gången, säkerställ att din vårdgivare visar dig hur du använder denna på rätt sätt.

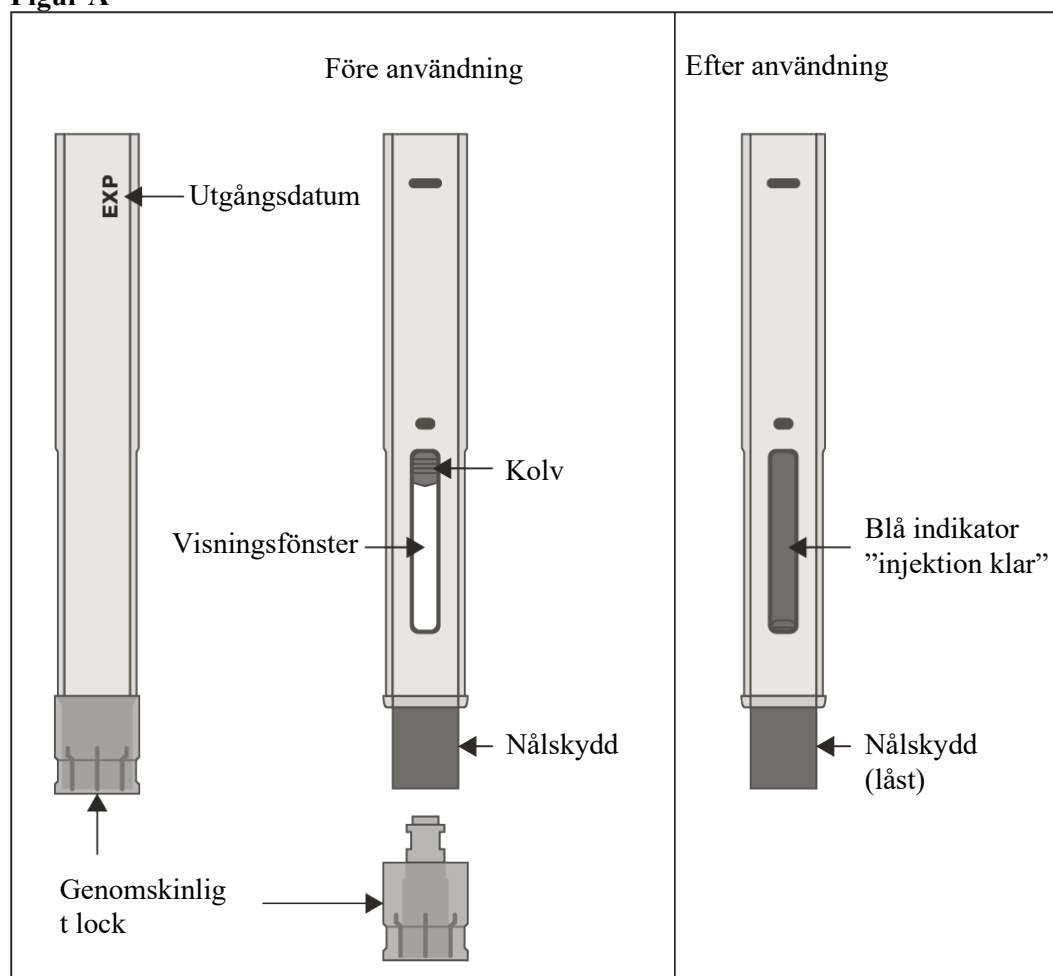
Viktigt: Förvara dina oanvända förfyllda injektionspennor i ytterförpackningen i kylskåp vid en temperatur på 2 °C till 8 °C. **Får inte** frysas. Den förfyllda injektionspennan kan förvaras i upp till 2 veckor vid högst 30°C efter att den tagits ut ur kylskåpet.

Förvara alltid den förfyllda pennen i ytterkartongen för att skydda den mot ljus och fukt.

- **Ta inte bort nållocket från den förfyllda injektionspennan förrän du är redo att injicera Tuyory.**
- **Försök aldrig att ta isär injektionspennan.**
- **Återanvänd inte samma förfyllda injektionspenna.**
- **Använd inte den förfyllda injektionspennan genom kläder.**
- **Lämna inte den förfyllda injektionspennan obevakad.**
- **Förvaras utom räckhåll för barn.**

De olika delarna av din förfyllda injektionspenna med Tuyory (se figur A).

Figur A

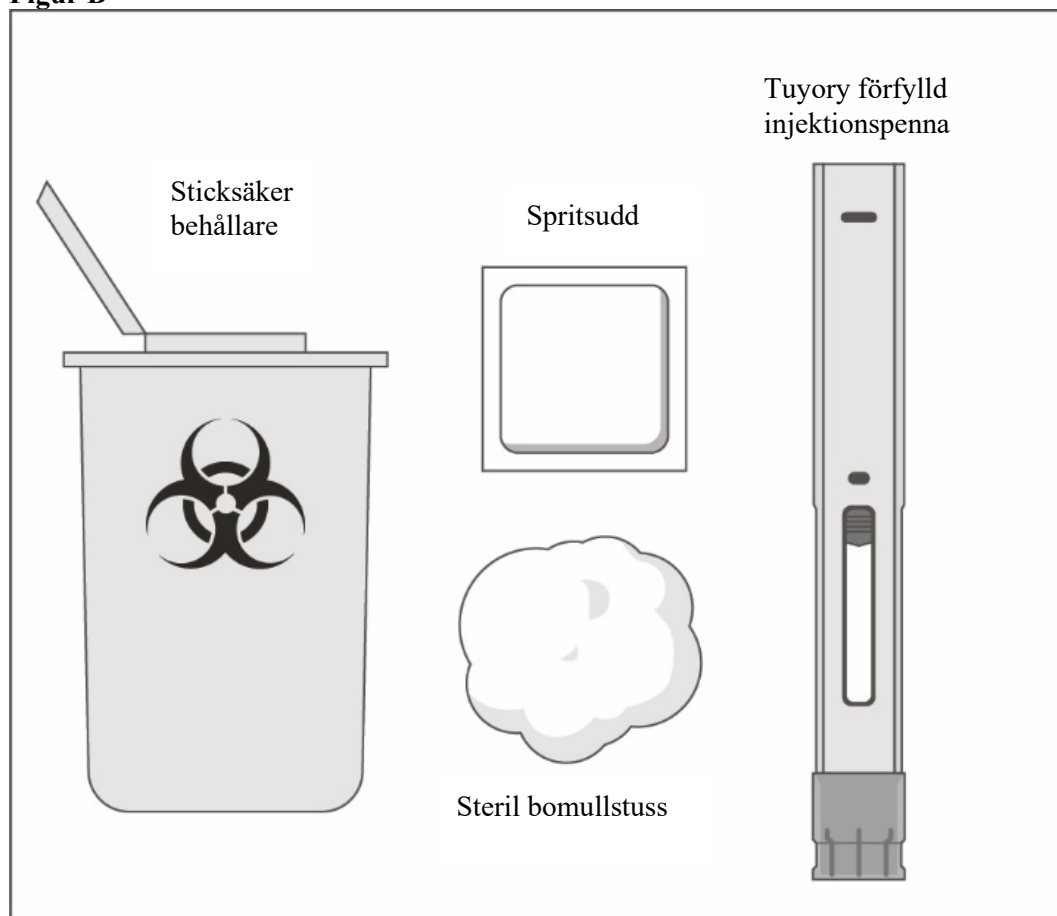


Material som behövs för en injektion med din förfyllda injektionspenna med Tuyory (se figur B):

1 Tuyory förfylld injektionspenna

- 1 Sprintsudd
- 1 Steril bomullstuss eller gasväv
- 1 Sticksäker behållare för ett säkert omhändertagande av nållocket och den använda injektionspennan (se steg 4 "Kassering av den förfyllda injektionspennan")

Figur B



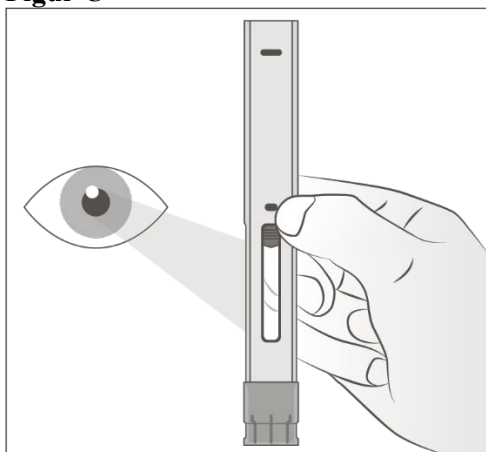
Steg 1. Förberedelse inför en injektion med Tuyory

Hitta en bekväm arbetsyta som är ren och plan. Ta ut förpackningen som innehåller injektionspennan ur kylskåpet.

- Om du öppnar förpackningen för första gången, kontrollera att den är ordentligt tillsluten. **Använd inte** injektionspennan om det ser ut som att förpackningen redan öppnats.
- Kontrollera att förpackningen med Tuyory förfyllda injektionspennor inte skadats. **Använd inte** injektionspennan med Tuyory om förpackningen ser skadad ut.
- **Kontrollera utgångsdatum på förpackningen med förfyllda injektionspennor. Använd inte** injektionspennan om utgångsdatum har passerat då den kan vara osäker att använda.
- Öppna förpackningen och ta ut 1 injektionspenna med Tuyory för engångsbruk.
- Lägg tillbaka förpackningen med resterande injektionspennor i kylskåpet.
- **Kontrollera utgångsdatum på injektionspennan med Tuyory (se figur A). Använd inte** injektionspennan om utgångsdatum har passerat då den kan vara osäker att använda. Om utgångsdatumet har passerat, kassera injektionspennan på ett säkert sätt i en sticksäker behållare och ta en ny.
- **Kontrollera injektionspennan för att säkerställa att den inte är skadad.** Använd inte den förfyllda injektionspennan om den ser skadad ut eller om du av misstag tappat den.
- **Använd inte** den förfyllda pennan om locket saknas eller inte sitter ordentligt fast.

- Placera den förfyllda injektionspennan på en ren och plan yta och låt den uppnå rumstemperatur under 45 minuter. Om den förfyllda injektionspennan inte uppnår rumstemperatur kan detta ge upphov till obehag under injektionen och det kan ta längre tid att injicera.
- **Påskynda inte** uppvärmningen av injektionspennan på något sätt, till exempel genom att värma den i mikrovågsugn eller placera den förfyllda injektionspennan i varmt vatten.
- **Lämna inte** den förfyllda injektionspennan att värmas upp i direkt solljus.
- **Avlägsna inte locket under tiden som din förfyllda injektionspenna med Tuyory tillåts nå rumstemperatur.**
- Håll din förfyllda injektionspenna med Tuyory med locket nedåt (se figur C).

Figur C



- Kontrollera det genomskinliga visningsfönstret. Kontrollera vätskan i den förfyllda injektionspennan med Tuyory (se figur C). Vätskan ska vara färglös till svagt gulaktig. **Använd inte** Tuyory om vätskan är grumlig, missfärgad, innehåller klumpar eller partiklar, då det kan finnas risker med att använda injektionspennan. Kassera i så fall injektionspennan på ett säkert sätt i en sticksäker behållare och ta en ny.
- Tvätta dina händer noggrant med tvål och vatten.

Steg 2. Välj och förbered ett injektionsställe

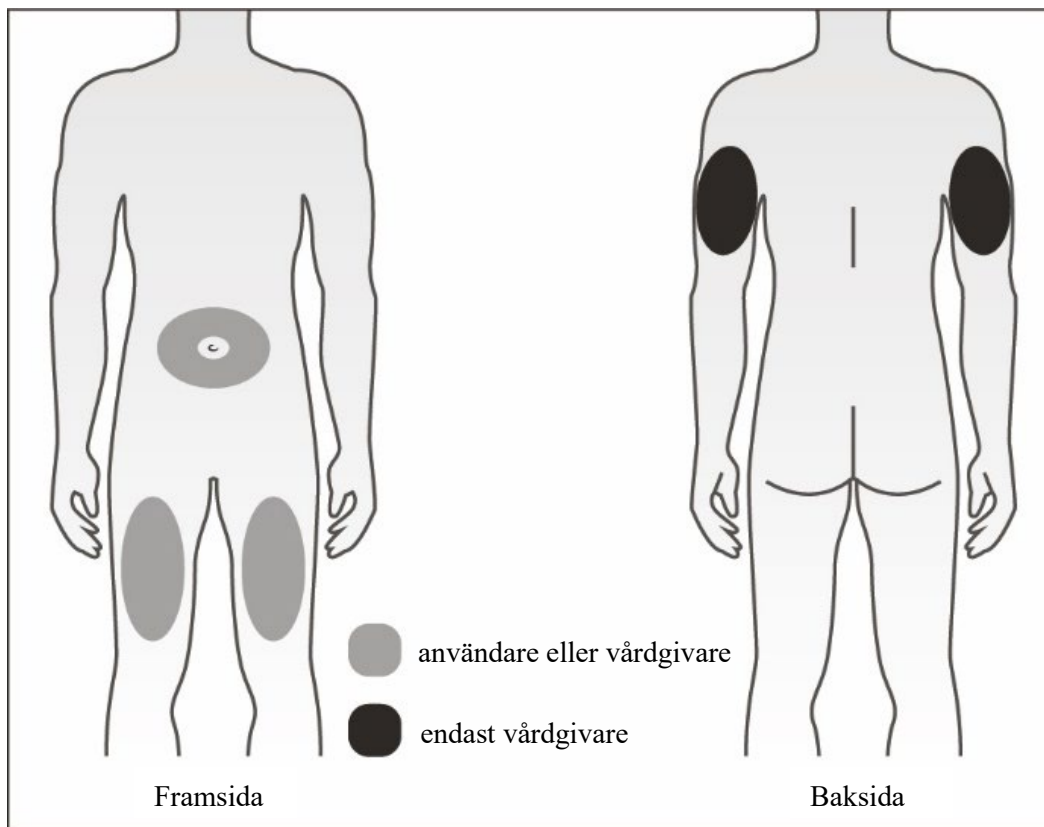
Välj ett injektionsställe

- Rekommenderade injektionsställen är framsidan av låren samt buken, minst fem centimeter ifrån naveln (se figur D).
- Om en vårdgivare ger injektionen kan ytterdelen av överarmarna också användas. Försök inte att injicera i ytterdelen av överarmarna på dig själv (se figur D).

Rotera injektionsställe

- Använd olika områden vid varje ny injektion, minst 2,5 centimeter från det senaste injektionsstället.
- Injicera inte i födelsemärken, ärr, blåmärken eller i områden där huden är öm, röd, hård eller är skadad.

Figur D



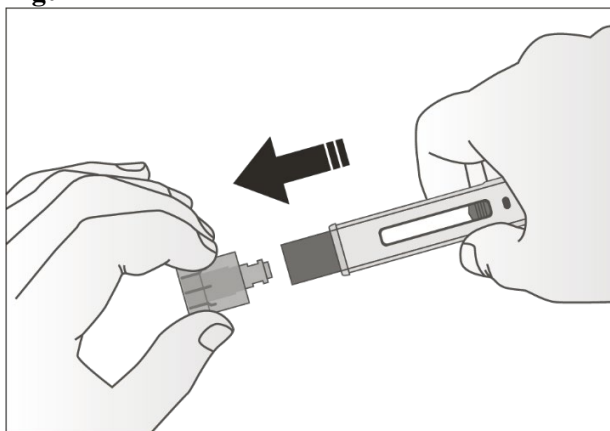
Förbered injektionsstället

- Rengör området med en spritsudd med cirkulära rörelser och låt det lufttorka för att minska risken för infektioner. Rör inte injektionsstället innan du ger injektionen.
- Fläkta eller blås **inte** på det rengjorda området.

Steg 3. Injicera Tuyory

- Håll den förfyllda injektionspennan med Tuyory i ett fast grepp med en hand. Vrid och dra av locket med den andra handen (**se figur E**).
- Vrid **inte** locket. Dra locket rakt av den förfyllda pennan.
- Om du inte kan avlägsna locket, fråga din vårdgivare om hjälp eller kontakta sjukvårdspersonal.

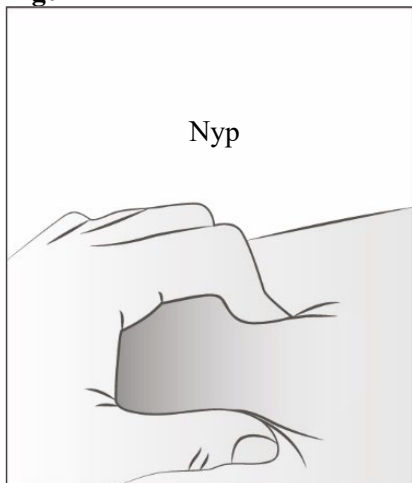
Figur E



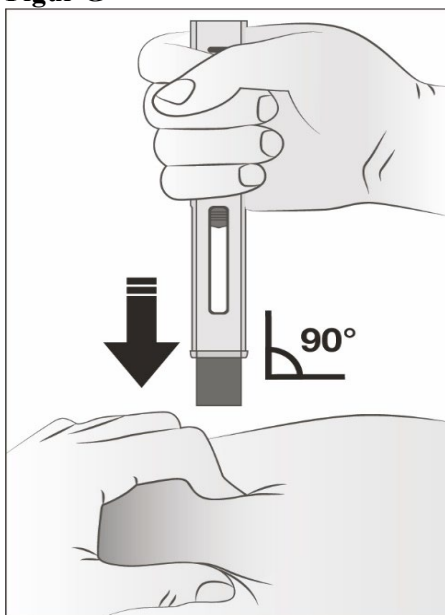
Viktigt: Rör inte nålskyddet som är placerat på toppen av den förfyllda injektionspennan (det är här nålen kommer ut) (se figur A).

- Kasta locket i en sticksäker behållare.
- Efter att du tagit av locket är den förfyllda injektionspennan redo att användas. Om den förfyllda injektionspennan inte används inom 3 minuter efter att locket avlägsnats, kasta den i en sticksäkerbehållare och använd en ny förfylld injektionspenna.
- Sätt aldrig tillbaka locket efter att den tagits bort.
- Håll den förfyllda injektionspennan bekvämt med en hand i den övre delen så att du kan se visningsfönstret på den förfyllda injektionspennan.
- Använd din andra hand för att nypa tag i huden i det rengjorda området för att förbereda ett fast injektionsställe (**se figur F**). Det krävs ett fast injektionsställe för att den förfyllda injektionspennan ska aktiveras på rätt sätt.

Figur F

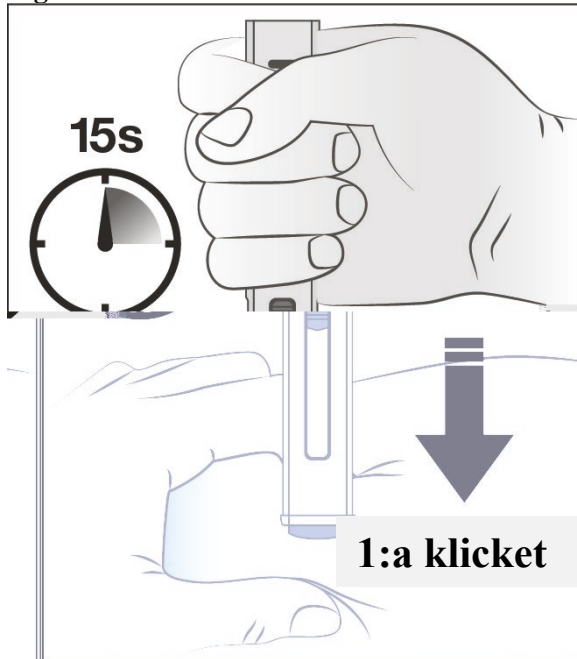


Figur G



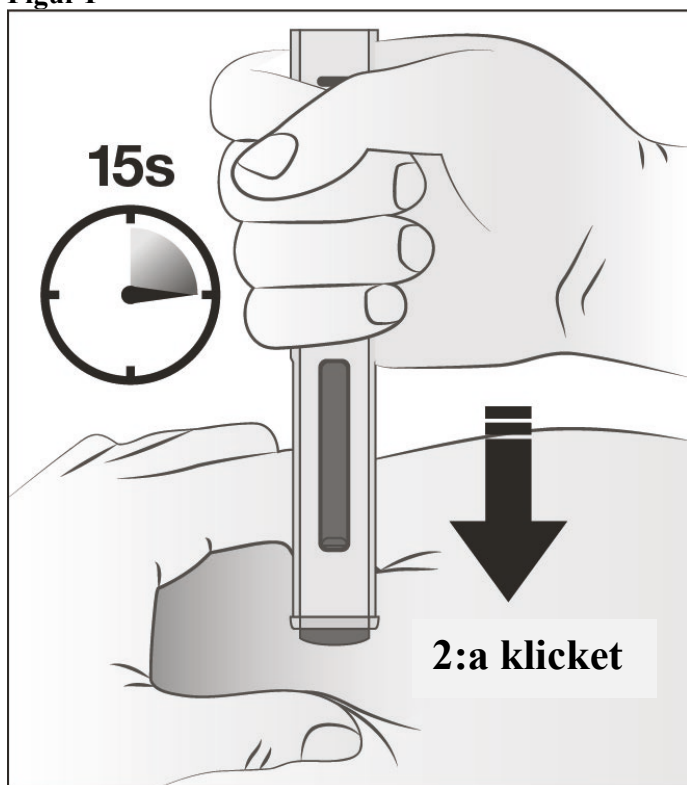
- Det är viktigt att nypa ihop huden för att säkerställa att du injicerar under huden (i fettvävnad) och inte djupare (i en muskel). Injektion i muskeln kan göra att injektionen känns obehaglig.
- Placera den förfyllda injektionspennans nålskydd mot hudvecket i en rät vinkel (90°) (**se figur G**).
- Det är viktigt att välja rätt vinkel för att säkerställa att läkemedlet ges under huden (i fettvävnad), annars kan injektionen göra ont och läkemedlet kanske inte fungerar.
- Tryck och håll nålskyddet stadigt i 90° vinkel mot den hopklämda huden för att starta injektionen. Ett första "klick" signalerar att injektionen börjar. (**se figur H**)

Figur H



- Fortsätt nypa tag i huden medan du håller den förfyllda injektionspennan på plats.
- Flytta, luta, vrid eller rotera **inte** den förfyllda pennan under injektionen.
- Ändra **inte** injektionsvinkeln när nålen har förts in i huden. Att ändra vinkeln kan göra att nålen böjs eller bryts av. En böjd eller trasig nål kan sitta fast i kroppen eller stanna kvar helt under huden.
- Fortsätt att hålla den förfyllda pennan ordentligt på plats mot huden tills det andra "klicket" hörs och den blå indikatorn slutar röra sig och fyller visningsfönstret helt. (**se figur I**)
- Kontrollera fönstret som är fyllt med den blå indikatorn innan du lyfter pennan från huden.
- Ta bort den förfyllda pennan från huden i 90° vinkel. Luta inte den förfyllda pennan under uttagningen. (**se figur J**)
- Injektionen kan ta upp till **15 sekunder**.

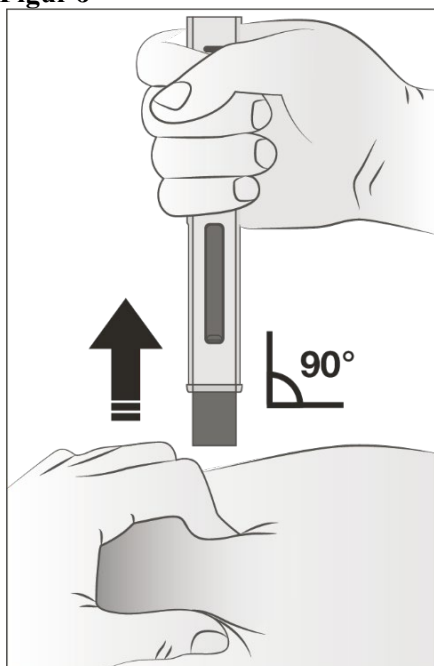
Figur I



Injektionen är nu klar. Nålen förblir dold av nålskyddet som skyddar mot nålsticksskador.

- Om visningsfönstret inte fyllts med den blå indikatorn så:
 - Är det möjligt att nålskyddet inte låsts. Rör inte nålskyddet på den förfyllda injektionspennan, du kan sticka dig på nålen. Om nålen inte omförslutits, placera försiktigt den förfyllda injektionspennan i en sticksäker behållare för att undvika några sticksskador med nålen.
 - Du kanske inte har fått i dig hela dosen av Tuyory. Återanvänd inte den förfyllda injektionspennan. Upprepa inte injektionen med en ny förfylld injektionspenna. Kontakta sjukvårdspersonal för hjälp.

Figur J



Efter injektionen

- Det kan blöda lite vid injektionsstället. Du kan pressa en bomullstuss eller gasväv mot injektionsstället.
- Gnugga **inte** mot injektionsstället.
- Om nödvändigt, kan du täcka injektionsstället med ett mindre plåster.

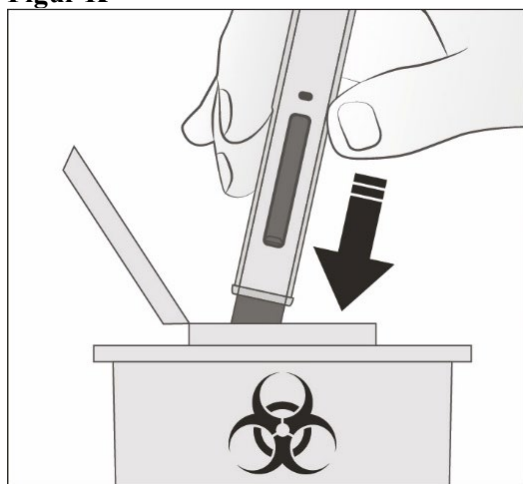
Steg 4. Kassering av förfyllda den förfyllda injektionspennan

- Den förfyllda injektionspennan med Tuyory ska inte återanvändas
- Lägg den använda förfyllda injektionspennan i en sticksäker behållare (se ”Hur slänger jag använda Förfyllda injektionspennor?”)
- Sätt inte tillbaka locket på den förfyllda injektionspennan.
- **Om någon annan gett dig din injektion måste denna person också vara försiktig när den förfyllda injektionspennan flyttas och vid kassering av den, för att undvika stickskador av misstag och spridning av infektioner.**

Hur slänger jag använda förfyllda injektionspennor?

- Kasta din använda Tuyory förfyllda injektionspenna och locket i en sticksäker behållare direkt efter användning (se figur K).
- **Kasta inte den använda förfyllda injektionspennan och locket i hushållssoporna och återvinn den inte.**

Figur K



- Kassera den fulla behållaren enligt instruktioner från din sjukvårds- eller apotekspersonal.
- Förvara alltid den sticksäkra behållaren utom syn- och räckhåll för barn.

Förvara förfyllda injektionspennor med Tuyory och den sticksäkra behållaren utom syn- och räckhåll för barn.

Anteckna din injektion

- Skriv datum, tid och vilken kroppsdel du injicerat. Det kan också vara till hjälp att skriva ner frågor eller problem med injektionen så du kan ställa dessa till sjukvårdspersonal.

Om du har några frågor eller problem med din förfyllda injektionspenna med Tuyory, prata med din läkare som är bekant med Tuyory.