

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

Tyenne 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat innehåller 20 mg tocilizumab*.

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

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

Varje injektionsflaska innehåller 400 mg tocilizumab* per 20 ml (20 mg/ml).

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar och färglös till svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

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

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

Tyenne är indicerat för behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter som är 2 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med NSAIDs och systemiska kortikosteroider. Tyenne kan ges som monoterapi (vid intolerans mot metotrexat eller när behandling med metotrexat är olämplig) eller i kombination med metotrexat.

Tyenne, i kombination med metotrexat, är indicerat för behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA; reumatoidfaktorpositiv eller -negativ samt utvidgad oligoartrit) hos patienter som är 2 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med metotrexat.

Tyenne kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Tyenne är indicerat för behandling av kimerisk antigenreceptor (CAR) T-cells-inducerat allvarligt eller livshotande cytokinfrisättningsyndrom (CRS, cytokine release syndrome) 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 Tyenne ska få ett särskilt patientkort.

Dosering

Patienter med RA

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

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

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

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

- Onormala leverenzymvärden

Laboratorievärde	Åtgärd
> 1 till 3 x ULN (övre gräns för normalvärde)	Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt Vid ihållande ökningar i detta intervall, minska dosen av Tyenne till 4 mg/kg eller avbryt Tyenne-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 upprepad provtagning, se avsnitt 4.4).	Avbryt Tyenne-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 Tyenne-doseringen
> 5 x ULN	Avsluta Tyenne-behandlingen

- Lågt absolut antal neutrofiler (ANC)

Hos patienter som inte tidigare behandlats med Tyenne 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 Tyenne-dosering När ANC ökar > $1 \times 10^9/l$, återuppta Tyenne-doseringen med 4 mg/kg och öka till 8 mg/kg efter klinisk bedömning
ANC < 0,5	Avsluta Tyenne-behandlingen

- Lågt antal trombocyter

Laboratorievärde (celler x 10 ³ /µl)	Åtgärd
50 till 100	Avbryt Tyenne-dosering När antalet trombocyter > 100 x 10 ³ /µl, återuppta Tyenne-doseringen med 4 mg/kg och öka till 8 mg/kg efter klinisk bedömning
< 50	Avsluta Tyenne-behandlingen

Covid-19-patienter

Den rekommenderade doseringen för behandling av covid-19 är en 60-minuters intravenös engångsinfusion på 8 mg/kg hos patienter som får systemiska kortikosteroider och som kräver understödjande syrgastillförsel eller mekanisk ventilation, se avsnitt 5.1. Om kliniska tecken och symtom försämras eller inte förbättras efter den första dosen kan en ytterligare infusion av Tyenne 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 Tyenne rekommenderas inte till patienter med covid-19 som har något av följande avvikande laboratorievärden:

Laborrietest typ	Laboratorievärde	Åtgärd
Leverenzzymer	>10x ULN	Administrering av Tyenne rekommenderas inte
Absolut neutrofilantal	<1 x 10 ⁹ /l	
Trombocytantal	<50 x 10 ³ /µl	

Cytokinfrysättningssyndrom (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. Tyenne 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 Tyenne 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

Pediatrik population

Patienter med sJIA

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

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

Avbrytande av dosering av tocilizumab på grund av onormala laboratorievärden rekommenderas för patienter med sJIA i enlighet med tabeller nedan. Om 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 sJIA, ska beslut om att avsluta tocilizumab-behandling på grund av onormala laboratorievärden baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

- Avvikandeleverenzymvärden

Laboratorievärde	Åtgärd
> 1 till 3 x ULN	Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt Vid ihållande ökningar i detta intervall, avbryt Tyenne-doseringen tills ALAT/ASAT har normaliserats
> 3 x ULN till 5 x ULN	Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt Avbryt Tyenne-doseringen tills dess att värdet är < 3 x ULN och följ rekommendationerna ovan för > 1 till 3 x ULN
> 5 x ULN	Avsluta Tyenne-behandlingen Beslut om att avsluta Tyenne-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 x 10 ⁹ /l)	Åtgärd
ANC > 1	Fortsätt dosering
ANC 0,5 till 1	Avbryt Tyenne-doseringen När ANC ökar > 1 x 10 ⁹ /l, återuppta Tyenne-doseringen
ANC < 0,5	Avsluta Tyenne-behandlingen Beslut om att avsluta Tyenne-behandling hos patienter med sJIA på grund av onormala laboratorievärden ska baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

- Lågt antal trombocyter

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

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

Tillgängliga data tyder på att klinisk förbättring observeras inom 6 veckor efter initiering av behandling med Tyenne. 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 Tylene hos barn under 2 års ålder har inte fastställts.

Avbrytande av dosering av tocilizumab på grund av onormala laboratorievärden rekommenderas för patienter med pJIA i enlighet med tabeller nedan. Om 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 ökning i detta intervall, avbryt Tylene-doseringen tills ALAT/ASAT har normaliserats
> 3 x ULN till 5 x ULN	Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt Avbryt Tylene-doseringen tills dess att värdet är < 3 x ULN och följ rekommendationerna ovan för > 1 till 3 x ULN
> 5 x ULN	Avsluta Tylene-behandlingen Beslut om att avsluta Tylene-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 Tylene-doseringen När ANC ökar > 1 x 10 ⁹ /l, återuppta Tylene-doseringen
ANC < 0,5	Avsluta Tylene-behandlingen Beslut om att avsluta Tylene-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 Tylene-dosering När antalet trombocyter är > 100 x 10 ³ /µl, återuppta Tylene-doseringen
< 50	Avsluta Tylene-behandlingen Beslut om att avsluta Tylene-behandling 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 Tyenne. Fortsatt behandling ska noggrant omprövas hos patienter som inte uppvisar någon förbättring inom denna tidsperiod.

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

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

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

Tyenne ska spädas med steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45%) 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

Tyenne ska spädas med steril, pyrogenfri natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45%) för injektion till en slutvolym på 50 ml genom att använda aseptisk teknik.

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

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Aktiva, svåra infektioner med undantag för covid-19 (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra 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 biverkningar). Behandling med tocilizumab får inte initieras hos patienter med aktiva infektioner (se avsnitt 4.3). Om patienten utvecklar en allvarlig infektion ska administreringen av tocilizumab avbrytas fram tills dess att infektionen är under kontroll (se avsnitt 4.8). Sjukvårdspersonal bör iaktta försiktighet vid övervägande av behandling med tocilizumab hos patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner eller

underliggande tillstånd (t.ex. divertikulit, diabetes och interstitiell lungsjukdom) som kan göra patienten mottaglig för infektioner.

För patienter som får biologisk behandling rekommenderas regelbunden övervakning för att tidigt upptäcka allvarliga infektioner eftersom tecken och symtom på akut inflammation kan försvagas, associerat med en minskad akutfas-reaktion. Effekterna av tocilizumab på C-reaktivt protein (CRP), neutrofiler samt tecken och symtom på infektion ska tas i beaktande när en patient utreds för möjlig infektion. Patienter (inkluderande yngre barn med sJIA eller pJIA som kan ha svårare att kommunicera sina symtom) och föräldrar/vårdnadshavare till patienter med sJIA eller pJIA, ska instrueras att omedelbart kontakta sjukvårdspersonal om några symtom som tyder på infektion uppstår för att säkerställa snabb utredning och lämplig behandling.

Tuberkulos

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

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

Viral reaktivering

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

Komplikationer av divertikulit

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

Överkänslighetsreaktioner

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

Aktiv leversjukdom och nedsatt leverfunktion

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

Hepatotoxicitet

Vid behandling med tocilizumab har övergående eller återkommande lätta till måttliga förhöjningar av levertransaminaser rapporterats som vanligt förekommande (se avsnitt 4.8). En ökad frekvens av dessa förhöjningar observerades när potentiella levertoxiska läkemedel (t.ex. metotrexat) användes i

kombination med tocilizumab. När det är kliniskt indicerat, bör andra leverfunktionstester inklusive mätning av bilirubin övervägas.

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

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

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

Hematologiska avvikelser

Minskning i antal neutrofiler och trombocyter har förekommit efter behandling med 8 mg/kg tocilizumab i kombination med metotrexat (se avsnitt 4.8). Det kan finnas en ökad risk för neutropeni hos patienter som tidigare behandlats med en TNF-hämmare.

Hos patienter som inte tidigare behandlats med tocilizumab rekommenderas inte initiering hos patienter med ett absolut antal neutrofiler (ANC) under $2 \times 10^9/l$. Försiktighet ska iaktas 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 studier med tocilizumab.

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

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

Lipidparametrar

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

Neurologiska rubbningar

Läkare bör vara uppmärksamma på symtom som kan tyda på nydebuterade centrala 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.

Vaccinationer

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

Kombination med TNF-hämmare

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

Detta läkemedel innehåller 0,24 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per ml. Detta motsvarar 0,012% av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Tylene späds i natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) eller 4,5 mg/ml (0,45%) lösning för infusion. Detta bör tas i beaktande för patienter som har ordinerats en saltfattig (natriumfattig) kost (se avsnitt 6.6)

Covid-19-patienter

- Effekten av tocilizumab är inte fastställd vid behandling hos patienter med covid-19 som inte har ökade CRP nivåer, se avsnitt 5.1.
- tocilizumab ska inte administreras till patienter med covid-19 som inte får systemiska kortikosteroider då en ökning av dödlighet inte kan uteslutas i denna subgrupp, se avsnitt 5,1.

Infektioner

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

Hepatotoxicitet

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

Hematologiska avvikelser

Administrering till covid-19-patienter som har ANC < 1 x 10⁹ /l eller trombocytantal < 50 x 10³ /µl rekommenderas inte. Neutrofil- och trombocytantal ska monitoreras enligt gällande praxis, se avsnitt 4.2.

Pediatrisk population

Patienter med sJIA

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller 0,24 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per ml. Detta motsvarar 0,012% av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Tyenne späds i natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) eller 4,5 mg/ml (0,45%) lösning för infusion. Detta bör tas i beaktande för patienter som har ordinerats en saltfattig (natriumfattig) kost (se avsnitt 6.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

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

Uttrycket av CYP450-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-studier 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 studie på RA-patienter minskade nivåerna av simvastatin (CYP3A4) med 57 % en vecka efter en singeldos av tocilizumab, till en nivå liknande eller något högre än de som observerats hos friska frivilliga.

När behandlingen med tocilizumab påbörjas eller avslutas bör patienter som tar läkemedel som är individuellt dosjusterade och som metaboliseras via CYP450 3A4, 1A2 eller 2C9 (t.ex. metylprednisolon, dexametason, (med risk för 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 djurstudie har visat en ökad risk för spontanaborter/embryo-, fosterdöd vid höga doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Tocilizumab skall ej 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 om huruvida amning respektive behandling med tocilizumab ska fortgå eller avbrytas ska tas med hänsyn till barnets nytta av att ammas och kvinnans nytta av behandling med tocilizumab.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

Biverkningar från kliniska prövningar och/eller spontana fallrapporter som rapporterats efter marknadsintroduktionen, litteraturfall och fall från icke-interventionsstudieprogram är listade i tabell 1 och i tabell 2 är kategoriserade efter MedDRA organsystem. 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 ($< 1/10\,000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Patienter med RA

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

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

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

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

MedDRA Organsystem	Frekvenskategorier med rekommenderade termer			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	Cellulit, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulit	
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, Neutropeni, Hypofibrinogenemi		
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		Buksmäta, Sår i munhålan, Gastrit	Stomatit, Magsår	
Lever och gallvägar				Läkemedelsinducerad leverskada, Hepatit, Ikterus Mycket sällsynt: leversvikt
Hud och subkutan vävnad		Utslag, Klåda, Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom ³
Njurar och urinvägar			Njurstenssjukdom	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet		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.

Infektioner

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

I de kontrollerade kliniska studierna 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 patientårsexponering i gruppen med placebo plus DMARD. I monoterapistudien var frekvensen av allvarliga infektioner 3,6 fall per 100 patientårsexponering i gruppen med tocilizumab och 1,5 fall per 100 patientårsexponering i gruppen med metotrexat.

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

Interstitiell lungsjukdom

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

Gastrointestinal perforation

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

Infusionsrelaterade reaktioner

I de kontrollerade studierna under 6 månader rapporterades biverkningar i samband med infusion (utvalda händelser som uppstår under eller inom 24 timmar efter infusion) av 6,9 % patienter i gruppen med 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD och av 5,1 % av patienterna i gruppen med placebo plus DMARD. Rapporterade fall under infusion var primärt episoder av hypertoni. Fall 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 med tocilizumab i de kontrollerade och öppna kliniska studierna. Dessa reaktioner observerades framförallt under den andra till femte infusionen av tocilizumab (se avsnitt 4.4). Anafylaxi med dödlig utgång har rapporterats vid behandling med tocilizumab efter godkännandet (se avsnitt 4.4).

Hematologiska avvikelser:

Neutrofiler

I de kontrollerade studierna under 6 månader förekom minskning av antal neutrofiler under $1 \times 10^9/l$ 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 studierna.

Trombocyter

I de kontrollerade studierna 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 i jämförelse med data från de 6 månader långa kontrollerade kliniska studierna.

Mycket sällsynta rapporter om pancytopeni har förekommit efter marknadsintroduktionen.

Förhöjning av levertransaminaser

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

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

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 studierna.

Maligniteter

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

Hudreaktioner

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

Patienter med covid-19

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

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

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

MedDRA organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer		Urinvägsinfektion	
Metabolism och nutrition		Hypokalemi	
Psykiska störningar		Ångest, sömnsvårigheter	
Blodkärll		Hypertoni	
Magtarmkanalen		Förstoppning, diarré, illamående	
Lever och gallvägar		Förhöjda levertransaminaser	

¹ Patienterna räknas en gång per kategori oavsett antalet biverkningshändelser

² Inkluderar bedömda reaktioner rapporterade i studierna WA42511, WA42380 och ML42528

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

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

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

Avvikande laboratorievärden

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

Patienter med sJIA och pJIA

Säkerhetsprofilen för tocilizumab i den pediatrika populationen sammanfattas i avsnitten om pJIA och sJIA, nedan. Generellt var biverkningar hos patienter med pJIA och sJIA av liknande slag som de

som setts hos patienter med RA, se avsnitt 4.8.

Biverkningar hos patienter med pJIA och sJIA som behandlats med tocilizumab listas i tabell 3 och presenteras enligt MedDRA organsystem. De korresponderande frekvenskategorierna för varje biverkning baseras på följande terminologi: mycket vanliga ($\geq 1/10$), 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 metotrexat.

MedDRA organsystem	Rekommenderad term	Frekvens		
		Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer				
	Övre luftvägsinfektioner	pJIA, sJIA		
	Nasofaryngit	pJIA, sJIA		
Centrala och perifera nervsystemet				
	Huvudvärk	pJIA	sJIA	
Magtarmkanalen				
	Illamående		pJIA	
	Diarré		pJIA, sJIA	
Allmänna symptom och/eller symptom 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

Patienter med pJIA

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

Infektioner

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

patienter som vägde < 30 kg som behandlats med tocilizumab i dosen 10 mg/kg (21,4 %) jämfört med patienter som vägde \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 studien WA19977 med intravenöst tocilizumab förekom hos 3,4 % av patienterna efter studiestart en ökning av LDL-kolesterolvärdet till ≥ 130 mg/dl och hos 10,4 % av patienterna en ökning av totalt kolesterolvärde till ≥ 200 mg/dl, någon gång under studiebehandlingen.

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 till tocilizumab, på grund av sjukdomsförsämring, behandlades patienter i den öppna förlängningsfasen.

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

Infektioner

I den 12 veckor långa kontrollerade fasen var frekvensen av alla infektioner i gruppen med intravenöst tocilizumab 344,7 fall per 100 patientår och 287,0 fall per 100 patientår i 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 studien 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 studien.

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 $100 \times 10^3/\mu l$ 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 studien.

Lipidparametrar

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 veckor långa kontrollerade fasen (studie WA18221) förekom hos 13,4 % av patienterna efter studiestart en ökning av LDL-kolesterolvärdet till

≥ 130 mg/dl och hos 33,3 % av patienterna en ökning av totalt kolesterolvärde till ≥ 200 mg/dl någon gång under studiebehandlingen.

I den öppna förlängningsfasen (studie WA18221) förekom hos 13,2 % av patienterna efter studiestart en ökning av LDL-kolesterolvärdet till ≥ 130 mg/dl och hos 27,7 % av patienterna en ökning av totalt kolesterolvärde till ≥ 200 mg/dl någon gång under studiebehandlingen.

Patienter med CRS

Säkerheten av tocilizumab vid CRS har utvärderats i en retrospektiv analys av data från kliniska studier 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. Korrelationen mellan utvecklingen av antikroppar och klinisk respons eller biverkningar behöver övervakas.

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.

Pediatrik population

Inget fall av överdosering har observerats hos den pediatrika populationen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Tyenne tillhör gruppen biosimilarer. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://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 hematopoies. IL-6 har kopplats samman med patogenesen av sjukdomar inklusive inflammatoriska sjukdomar, osteoporos och neoplasi.

Farmakodynamiska effekter

I kliniska studier på RA-patienter behandlade med tocilizumab observerades snabba minskningar i CRP, 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.

Hos friska personer som fick tocilizumab i doser mellan 2 och 28 mg/kg var det absoluta antalet neutrofiler lägst dag 3-5 efter administrering. Återhämtningen till utgångsvärdet var dosberoende. RA patienter uppvisade liknande mönster av absoluta antalet neutrofiler efter administrering av tocilizumab (se avsnitt 4.8).

Hos covid-19-patienter som fått en dos av tocilizumab 8 mg/kg administrerad intravenöst sågs minskningar av CRP-värde till inom normalintervall så tidigt som dag 7.

Patienter med RA

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av tocilizumab på lindring av tecken och symtom av RA bedömdes i fem randomiserade, dubbelblinda multicenterstudier. Studierna I-V inkluderade patienter ³ 18 år med aktiv RA diagnostiserad enligt kriterierna från "American College of Rheumatology" (ACR) och med minst åtta ömma och sex svullna leder vid behandlingsstart.

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

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

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

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

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

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

Kliniskt svar

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

Behandlingens effekt var liknande hos patienter oberoende av reumatoid faktor-status, ålder, kön, etnicitet, antal tidigare behandlingar och sjukdomsstatus. Tid till insättande av klinisk effekt var snabb (så tidigt som 2 veckor) och omfattningen av effekten fortsatte att förbättras under behandlingen. I de öppna långtidsuppföljningarna I-V sågs en bestående effekt över 3 år.

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

Patienter i studie I-V hade ett medelvärde i DAS28 (Disease Activity Score) på 6,5-6,8 före behandlingsstart. Signifikanta minskningar i DAS28 från behandlingsstart (medelförbättring) på 3,1-3,4 observerades hos 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 studie II uppnådde 65 % av patienterna $DAS28 < 2,6$ vid vecka 104 jämfört med 48 % av patienterna vid vecka 52 jämfört med 33 % av patienterna vid vecka 24.

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

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

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

TCZ - tocilizumab

MTX - metotrexat

PBO - placebo

DMARD - sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel

** - $p < 0,01$, TCZ jämfört med PBO + MTX/DMARD

*** - $p < 0,0001$, TCZ jämfört med PBO + MTX/DMARD

Stor klinisk effekt

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

Röntgenologisk respons

I studie II hos patienter med ett otillräckligt svar av metotrexat utvärderades hämning av strukturell 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 5).

I den öppna uppföljningsfasen av Studie II, bibehölls progressionshämningen av strukturell leddskada hos patienter som fick tocilizumab och metotrexat under andra behandlingsåret. Den genomsnittliga ändringen från ursprungsvärdet vid vecka 104 i totalt Sharp-Genant värde var signifikant lägre hos patienter som randomiserades till tocilizumab 8 mg/kg plus metotrexat ($p < 0.0001$) jämfört med patienter som randomiserades till placebo plus metotrexat.

Tabell 5. Röntgenologiska medelförändringar över 52 veckor i studie II

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

PBO - placebo

MTX - metotrexat

TCZ - tocilizumab

JSN - "Joint space narrowing" (minskning av ledspalt)

* - $p \leq 0,0001$, TCZ jämfört med PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ jämfört med PBO + MTX

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

Hälsorelaterade effekter och livskvalitet

Patienter behandlade med tocilizumab rapporterade en förbättring av alla patientrapporterade effekter i frågeformulären HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index), SF-36 (Short Form-36) och FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Statistiskt signifikanta förbättringar i HAQ-DI-resultat observerades hos patienter behandlade med tocilizumab jämfört med patienter behandlade med DMARDs. I den öppna uppföljningsfasen av Studie II, har förbättringen i fysisk funktion kvarstått i upp till 2 år. Vid vecka 52 var den genomsnittliga ändringen i HAQ-DI -0.58 i gruppen med tocilizumab 8mg/kg plus metotrexat jämfört med -0.39 i gruppen med placebo plus metotrexat. Den genomsnittliga ändringen i HAQ-DI kvarstod vid vecka 104 i gruppen som fick tocilizumab 8 mg/kg plus metotrexat (-0.61).

Hemoglobinnivåer

Statistiskt signifikanta förbättringar av hemoglobinnivåer observerades med tocilizumab jämfört med 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

Studie VI (WA19924), en 24 veckors dubbelblind studie som jämförde tocilizumab i monoterapi med adalimumab i monoterapi, utvärderade 326 patienter med RA vilka var intoleranta mot metotrexat eller hos vilka fortsatt behandling med metotrexat ansågs olämplig (inklusive otillräckligt svar på metotrexat). Patienter i 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: Effektergebnis für Studie VI (WA19924)

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

^a p-värdet är för alla effektparametrar justerat för region och duration av RA och dessutom utgångsvärdet för alla övriga effektparametrar.

^b Non-responder Imputation har använts för saknade data. Korrigering för mångfald med hjälp av Bonferroni-Holmmetoden.

Den övergripande kliniska biverkningsprofilen var liknande mellan tocilizumab och adalimumab. Andelen patienter med allvarliga biverkningar var likvärdig mellan behandlingsgrupperna (tocilizumab 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Biverkningarna i 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 studien medförde samma mönster av förändringar i laboratorievärden (minskat antal neutrofiler och trombocyter, ökning av ALAT, ASAT och lipider). Dock var storlek på förändring och frekvens av markanta avvikelser högre med tocilizumab jämfört med adalimumab. Fyra (2,5 %) patienter i tocilizumabgruppen och två (1,2 %) patienter i 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 öknings i ALAT av CTC grad 2 eller högre. Den genomsnittliga LDL-ökning från studiestart var 0,64 mmol/l (25 mg/dl) för patienter i 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 metotrexat

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

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

		Tocilizumab 8 mg/kg + metotrexat n=290	Tocilizumab 8 mg/kg + placebo n=292	Tocilizumab 4 mg/kg + metotrexat n=288	Placebo + metotrexat n=287
		Primärt effektmått			
DAS28 remission					
Vecka 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
		Huvudsakliga sekundära effektmått			
DAS28 remission					
Vecka 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
Vecka 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
Vecka 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (justerad genomsnittlig förändring från utgångsvärdet)					
Vecka 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
		Röntgenologiska effektmått (genomsnittlig förändring från utgångsvärdet)			
Vecka 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Antal erosioner	0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Röntgenologisk icke-progression n (%) (förändring från utgångsvärdet av mTSS ≤ 0)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
		Explorativa effektmått			
Vecka 24: ACR/EULAR Boolean remission, n (%)		47 (18,4) ‡	38 (14,2)	43 (16,7) ‡	25 (10,0)
ACR/EULAR index remission†, n (%)		73 (28,5) ‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Vecka 52: ACR/EULAR Boolean remission, n (%)		59 (25,7) ‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR index remission†, n (%)		83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS – "modified Total Sharp Score"

JSN – “Joint space narrowing” (minskning av ledspalt)

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

[‡] p -värde $< 0,05$ jämfört med placebo + metotrexat, men effektmåten var explorativa (inte inkluderade i hierarkin av statistiska tester och har därför inte kontrollerats för multiplicitet).

COVID-19

Klinisk effekt

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

RECOVERY var en stor, randomiserad, kontrollerad, öppen, multicenterplattformstudie som utfördes i Storbritannien för att utvärdera effekt och säkerhet för möjliga behandlingar hos sjukhusinlagda vuxna patienter med svår covid-19. Alla lämpliga patienter fick standardvård och genomgick en initial (huvudsaklig) randomisering. Patienter som var lämpliga för studien hade kliniskt misstänkt eller laboratoriebekräftad SARS-CoV-2-infektion och inga medicinska kontraindikationer för någon av behandlingarna. Patienter med klinisk evidens för progressiv covid-19 (definierad som syremättnad < 92 % i rumsluft eller som fick syrgasbehandling, och $CRP \geq 75$ mg/l) uppfyllde kriterierna för en andra randomisering till att få antingen intravenös tocilizumab eller enbart standardvård.

Effektanalyser utfördes i intent-to-treat-(ITT)-populationen bestående av 4 116 patienter som randomiserades till 2 022 patienter som fick tocilizumab + standardvård och 2094 patienter som enbart fick standardvård. Demografi och sjukdomskaraktistika i ITT population var vid studiestart väl balanserade mellan behandlingsarmarna. Deltagarnas genomsnittliga ålder var 63,6 år (standardavvikelse [SD] 13,6 år). Flertalet patienter var män (67 %) och vita (76 %). Mediannivån (intervall) för CRP var 143 mg/l (75-982).

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

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

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

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

Pediatriisk population

Patienter med sJIA

Klinisk effekt

Effekten av tocilizumab för behandling av aktiv sJIA bedömdes i en 12 veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, studie med två parallella studiegrupper. Inkluderade patienter i studien hade en total sjukdomsduration om minst 6 månader och aktiv sjukdom men hade inte något akut skov som krävde kortikosteroid-doser på mer än 0,5 mg/kg prednison-ekvivalenter. Effekten av behandling vid makrofagaktivering syndrom har inte undersökts.

Patienter (behandlade med eller utan metotrexat) randomiserades (tocilizumab:placebo = 2:1) till en av två behandlingsgrupper. 75 patienter fick tocilizumab-infusioner varannan vecka, antingen 8 mg/kg för patienter \geq 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°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 AC 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 studiestart feberfria (ingen temperaturmätning \geq 37,5°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. 17 (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 $< LLN$. 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 $< LLN$ ($p < 0,0001$).

Patienter med pJIA

Klinisk effekt

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

Kliniskt svar

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

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

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

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

Respons	Tocilizumab (n=82)	Placebo (n=81)
ACR 30	74,4 %*	54,3%*
ACR 50	73,2 %*	51,9%*
ACR 70	64,6%*	42,0%*

* $p < 0,01$, tocilizumab jämfört med placebo

Antalet aktiva leder reducerades signifikant jämfört med vid studiestart hos patienter som fick tocilizumab jämfört med placebo (de justerade genomsnittliga förändringarna var -14,3 jämfört med -11,4, $p = 0,0435$). Läkarens globala bedömning av sjukdomsaktiviteten, mätt på en skala från 0 till

100 mm, visade en större minskning av sjukdomsaktivitet för tocilizumab jämfört med placebo (de justerade genomsnittliga förändringarna var -45,2 mm jämfört med -35,2 mm, $p = 0,0031$).

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

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

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

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

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

CRS

Effekten av tocilizumab vid behandling av CRS utvärderades i en retrospektiv analys av data från kliniska studier med CAR T-cellterapi (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 av tocilizumab 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 studier med tocilizumab i alla undergrupper av pediatrik population vid behandling av cytokinfrisättningsyndrom associerad med kimerisk antigenreceptor (CAR) T-cellbehandling ska skickas in.

Covid-19

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Intravenös administrering

Patienter med RA

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

Följande parametrar (predikterat medelvärde \pm SD) beräknades för en dos på 8 mg/kg tocilizumab givet var fjärde vecka: steady-state area under kurva (AUC) = $38000 \pm 13000 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, 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) steady-state AUC, C_{\min} och C_{\max} för tocilizumab $50000 \pm 16800 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$ 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 tocilizumabkoncentrationen. Den kliniskt betydelsefulla ökningen i effekt har ej kunnat visas för patienter som behandlats med tocilizumabdoser > 800 mg. Därför rekommenderas ej doser överskridande 800 mg per infusion (se avsnitt 4.2).

Covid-19-patienter

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

Distribution

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

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

Eliminering

Efter intravenös dosering genomgår tocilizumab bifasisk eliminering från cirkulationen, en som följer linjärt clearance och en som följer icke-linjärt, koncentrationsberoende clearance. Hos RA-patienter var linjärt clearance 9,5 ml/h. Hos vuxna covid-19-patienter var linjärt clearance 17,6 ml/h hos patienter i kategori 3 på ordinalskalan vid studiestart (OS 3, patienter som behövde kompletterande syrgastillförsel), 22,5 ml/h hos patienter i OS 4 vid studiestart (patienter som behöver höglödesbehandling eller icke-invasiv ventilation), 29 ml/h hos patienter i OS 5 vid studiestart (patienter som behövde mekanisk ventilation) och 35,4 ml/h hos patienter i OS 6 (patienter som behöver extrakorporeal 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 infusion av tocilizumab i.v. 8 mg/kg.

Linjäritet

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

Särskilda patientgrupper

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

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

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

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

Patienter med sJIA:

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

Tabell 11. Predikterat medelvärde \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 kroppsviktsgруппerna (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. Predikterat 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} ($\mu\text{g/ml}$)	183 \pm 42,3	168 \pm 24,8
C_{dal} ($\mu\text{g/ml}$)	6,55 \pm 7,93	1,47 \pm 2,44
C_{medel} ($\mu\text{g/ml}$)	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 studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-arginin
L-histidin
(S)-mjölksyra
natriumklorid
polysorbat 80
väteklorid (E507) och/eller natriumhydroxid (E524) (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

3 år

Injektionsflaskan kan förvaras i upp till 25°C vid ett enstaka tillfälle upp till 4 veckor. Ljuskänsligt. Måste kasseras om den inte använts inom 4 veckor.

Färdigberedd produkt

Fysikaliskt och kemiskt stabil har demonstrerats för natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 0,4 mg/ml (0,45%) för injektionslösning i 24 timmar vid 30°C.

Ur mikrobiologisk synvinkel skall 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 och upp till 8 timmar 30°C vid , 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 för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tyenne tillhandahålls i en injektionsflaska (typ I-glas) med propp (butylgummi) som innehåller 4 ml, 10 ml eller 20 ml koncentrat. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska och multipelförpackning innehåller 4 (4 förpackningar med 1 i varje) injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för spädning innan administrering

Parenterala läkemedel skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar före administrering. Endast lösningar som är klara och färglösa till svagt gula och fria från synliga partiklar ska spädas.

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 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) för injektion från en 100 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym Tyenne koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av Tyenne 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 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%) eller 4,5 mg/ml (0,45%) för injektion från en 100 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym Tyenne koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av Tyenne 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 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) för injektion från en 50 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym Tyenne koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av Tyenne 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 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) för injektion från en 50 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym Tyenne koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av Tyenne 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.

Tyenne är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1754/001
EU/1/23/1754/002
EU/1/23/1754/003
EU/1/23/1754/004
EU/1/23/1754/005
EU/1/23/1754/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

▼ 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

Tyenne 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 mot lösliga och membranbundna interleukin 6 receptorer.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta (injektion).

Klar och färglös till svagt guldfärgad lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tyenne, i kombination med metotrexat (MTX), är indicerat för

- behandling av svår, aktiv och progressiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna som inte har behandlats med metotrexat tidigare.
- behandling av måttlig till svår aktiv 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 Tyenne ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

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

Tyenne är indicerat för behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter som är 1 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med NSAIDs och systemiska kortikosteroider. Tyenne kan ges som monoterapi (vid intolerans mot metotrexat eller när behandling med metotrexat är olämplig) eller i kombination med metotrexat.

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

Tyenne är indicerat för behandling av jättecellsarterit (Giant Cell Arteritis, GCA) hos vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Subkutan beredning av tocilizumab administreras med en förfylld spruta med nålskydd för engångsbruk. Behandling ska initieras av sjukvårdspersonal med erfarenhet av att diagnosticera och behandla RA, sJIA, pJIA och/eller GCA. Första injektionen ska ges i närvaro av kvalificerad sjukvårdspersonal. En patient eller förälder/vårdnadshavare kan injicera Tyenne 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 Tyenne ska få ett särskilt patientkort.

Patientens eller förälderns/vårdnadshavarens förmåga att injicera subkutant Tyenne hemma bör bedömas. Patienter eller föräldern/vårdnadshavaren 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

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.

GCA

Den rekommenderade doseringen är en subkutan dos på 162 mg en gång per vecka i kombination med uttrappande dos av glukokortikoider. Tyenne kan ges ensamt efter avslutad behandling med glukokortikoider. Tyenne i monoterapi bör inte användas vid behandling av akuta skov (se 4.4).

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

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 Tyenne till en injektion varannan vecka eller avbryt Tyenne-doseringen tills alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) har normaliserats. <u>Återuppta veckovis eller varannan veckas behandling efter klinisk bedömning.</u>
> 3 till 5 x ULN	Avbryt Tyenne-doseringen 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 Tyenne-behandlingen.
> 5 x ULN	Avsluta Tyenne-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 x $10^9/l$)	Åtgärd
ANC > 1	Fortsätt dosering.
ANC 0,5 till 1	Avbryt Tyenne-dosering. När ANC ökar > $1 \times 10^9/l$, återuppta Tyenne-doseringen varannan vecka och öka till veckodosering efter klinisk bedömning.
ANC < 0,5	Avsluta Tyenne-behandlingen.

- Lågt antal trombocyter

Laboratorievärde (celler x $10^3/\mu l$)	Åtgärd
50 till 100	Avbryt Tyenne-dosering. När antalet trombocyter > $100 \times 10^3/\mu l$, återuppta Tyenne-doseringen varannan vecka och öka till veckodosering efter klinisk bedömning.
< 50	Avsluta Tyenne-behandlingen.

RA och GCA

Glömd dos

Om en patient glömmet en veckovis schemalagd subkutan injektion av Tyenne bör han/hon instrueras att ta nästa dos på nästa schemalagda dag. Om en patient glömmet en subkutan injektion av Tyenne 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 bör följas noggrant hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion:

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av tocilizumab som 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 metotrexat.

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 Tyenne 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.

Dosjustering på grund av avvikande laboratorievärden (sJIA och pJIA)

Om lämpligt bör dosering av samtidigt administrerat metotrexat 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 laboratorievärden vid sJIA eller pJIA, bör beslut om att avsluta Tyenne-behandling på grund av onormala laboratorievärden baseras på en medicinsk bedömning av den enskilda patienten.

- Onormala leverenzymvärden

Laboratorievärde	Åtgärd
> 1 till 3 x ULN	Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt Vid ihållande ökningar i detta intervall, avbryt Tyenne-doseringen tills ALAT/ASAT har normaliserats
>3 x ULN till 5x ULN	Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt Avbryt Tyenne-doseringen tills dess att värdet är < 3 x ULN och följ rekommendationerna ovan för > 1 till 3 x ULN
> 5x ULN	Avsluta Tyenne-behandlingen Beslut om att avsluta Tyenne-behandling 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 x 10 ⁹ /l)	Åtgärd
ANC > 1	Fortsätt dosering
ANC 0,5 till 1	Avbryt Tyenne-doseringen När ANC ökar > 1 x 10 ⁹ /l, återuppta Tyenne-doseringen
ANC < 0,5	Avsluta Tyenne-behandlingen Beslut om att avsluta Tyenne-behandling 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 x 10 ³ /µl)	Åtgärd
50 till 100	Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt Avbryt Tyenne-dosering När antalet trombocyter > 100 x 10 ³ /µl, återuppta Tyenne-doseringen
< 50	Avsluta Tyenne-behandlingen Beslut om att avsluta Tyenne-behandling 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 Tyenne 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 Tyenne 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 Tyenne 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 Tyenne med mer än 7 dagar efter den schemalagda dosen eller är osäker på när Tyenne-dosen ska tas, bör han/hon kontakta läkare eller apotekspersonal.

Administreringsätt

Tyenne är avsedd för subkutan användning.

Efter adekvat träning i injektionsteknik kan patienter själva injicera Tyenne 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 Tyenne 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

Tocilizumab subkutan läkemedelsform är inte avsedd för intravenös administrering.

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

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och batchnumret (Sats/Lot) på det administrerade läkemedlet tydligt anges i patientens journal.

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 tocilizumab hos patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner eller underliggande tillstånd (t.ex. divertikulit, diabetes och interstitiell lungsjukdom) som kan göra patienten mottaglig för infektioner.

För patienter som får 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 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 svårt sjuka eller immunsupprimerade patienter.

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

Viral reaktivering

Viral reaktivering (t.ex. hepatit B virus) har rapporterats vid biologisk behandling av RA. I studier 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). Tocilizumab bör

användas med försiktighet hos patienter med tidigare sjukdomshistoria av sår i tarm eller divertikulit. Patienter som uppvisar symtom som kan tyda på komplicerad divertikulit, såsom buksmärta, blödning och/eller oförklarlig ändring i tarmtömningsvanor tillsammans med feber bör 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 med tocilizumab ska permanent avslutas.

Aktiv leversjukdom och nedsatt leverfunktion

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

Hepatotoxicitet

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. metotrexat) användes i kombination med tocilizumab. När det är kliniskt indicerat, bör andra leverfunktionstester inklusive mätning av bilirubin övervägas.

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

Försiktighet bör iakttas vid övervägande att inleda behandling med tocilizumab hos patienter med förhöjning av ALAT eller ASAT > 1,5 x ULN. Hos 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. Vid ALAT- eller ASAT-förhöjningar > 3-5 x 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 metotrexat (se avsnitt 4.8). Det kan finnas en ökad risk för neutropeni hos patienter som tidigare behandlats med en TNF-hämmare.

Hos patienter som inte tidigare behandlats med tocilizumab rekommenderas inte initiering om patienten har ett absolut antal neutrofiler (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 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 studier 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.

Vaccinationer

Levande och försvagat levande vaccin ska inte ges samtidigt med tocilizumab eftersom klinisk säkerhet inte har fastställts. I en randomiserad öppen studie kunde vuxna RA-patienter som behandlats med tocilizumab och metotrexat uppnå ett effektivt svar på både 23-valent pneumokockpolysackaridvaccin och tetanustoxoidvaccin, som var jämförbart med det svar som sågs hos patienter som enbart behandlas med metotrexat. Det rekommenderas att alla patienter, särskilt äldre patienter, immuniseras enligt gällande vaccinationsriktlinjer innan tocilizumab-behandling initieras. Intervallet mellan vaccinering med levande vaccin och initiering av tocilizumab-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) bör hanteras enligt gällande riktlinjer.

Kombination med TNF-hämmare

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

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 studier har tocilizumab inte studerats hos patienter under en episod med aktivt MAS.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 0,9ml dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt"

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

Farmakokinetiska populationsanalyser visade inga effekter av metotrexat, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller kortikosteroider på tocilizumabs clearance hos patienter med RA. Ingen effekt av kumulativ kortikosteroiddos på tocilizumabs-exponering observerades hos patienter med GCA.

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

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

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

När behandlingen med tocilizumab påbörjas eller avslutas bör patienter som tar läkemedel som är individuellt dosjusterade och som metaboliseras via CYP450 3A4, 1A2 eller 2C9 (t.ex. metylprednisolon, dexametason, (med risk för 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 hos gravida kvinnor med tocilizumab saknas. En djurstudie har visat en ökad risk för spontanaborter/embryofetal död vid höga doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen har studerats hos 4510 patienter som exponerats för tocilizumab i kliniska studier, majoriteten av patienterna deltog i RA-studier med vuxna (n=4009). Övrig erfarenhet kommer från GCA-studier (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, litteraturfall och fall från icke-interventionsstudieprogram är listade i tabell 1 och är kategoriserade efter MedDRA organsystem. 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 ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

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
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	Cellulit, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulit	
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, Neutropeni Hypo-fibrinogenemi		
Immunsystemet				Anafylaxi (dödlig) ^{1,2,3}
Endokrina systemet			Hypothyroidism	
Metabolism och nutrition	Hyper-kolesterolemi*		Hyper-triglyceridemi	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, Yrsel		
Ögon		Konjunktivit		
Blodkärl		Hypertoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta, Dyspné		
Magtarmkanalen		Buksmärta, Munsår, Gastrit	Stomatit, Magsår	
Lever och gallvägar				Läkemedels-inducerad leverskada, hepatit, ikterus Mycket sällsynt: leversvikt

Hud och subkutan vävnad		Utslag, Klåda, Urtikaria		Steven-Johnsons syndrom ³
Njurar och urinvägar			Nefrolitiasis	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringss tället	Reaktioner vid injektionsstället	Perifert ödem, Överkänslighets-reaktioner		
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.

Subkutan användning

RA

Säkerheten av subkutan injicerat tocilizumab vid RA har studerats i en dubbel-blind, kontrollerad multicenterstudie, SC-I. SC-I var en non inferiority-studie där effekt och säkerhet av tocilizumab 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 placebo injektioner.

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.

Hematologiska avvikelser:

Neutrofiler

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

Förhöjning av levertransaminaser

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 6 månader långa kontrollerade kliniska studien för tocilizumab, SC-I, förekom en ökning av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 studien för tocilizumab, SC-I, förekom en ihållande ökning av total kolesterol $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) hos 19% av patienterna och en ihållande ökning av LDL till $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) hos 9 % av patienterna som fick subkutan veckodos.

sJIA (subkutan användning)

Säkerhetsprofilen av subkutant 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 ovan avsnitt om biverkningar).

Infektioner

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

Reaktioner vid injektionsstället

I den subkutana studien (WA28118) upplevde totalt 41,2% (21/51) av sJIA-patienterna reaktioner vid injektionsstället efter subkutant 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 studien (WA28118) förekom en minskning i antalet neutrofiler till under $1 \times 10^9/\text{l}$ hos 23,5% av patienterna som behandlades med subkutant tocilizumab. En minskning i antalet trombocyter till under $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ förekom hos 2% av patienterna som behandlades med subkutant tocilizumab. En förhöjning av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ förekom hos 9,8% respektive 4% av patienterna som behandlades med subkutant tocilizumab.

Lipidparametrar

I den 52 veckor långa öppna subkutana studien (WA28118) förekom hos 23,4% av patienterna efter studiestart en ökning av LDL-kolesterolvärdet till $\geq 130 \text{ mg/dl}$ och hos 35,4% av patienterna en ökning av totalt kolesterolvärde till $\geq 200 \text{ mg/dl}$ någon gång under studiebehandlingen.

pJIA (subkutan användning)

Säkerhetsprofilen av subkutant 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 subkutant 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 tocilizumab-injektioner jämfört med vuxna patienter med RA.

Infektioner

I studien med subkutant tocilizumab var frekvensen av infektioner hos pJIA-patienter som behandlats med subkutant 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 subkutant 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 studien förekom hos 14,3% av patienterna efter studiestart 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 studiebehandlingen.

GCA (subkutan användning)

Säkerheten av subkutant tocilizumab har studerats i en fas III-studie (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 studien. Den observerade säkerhetsprofilen för grupperna som behandlats med tocilizumab 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.

Hematologiska avvikelser:

Neutrofiler

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 månader långa kontrollerade kliniska studien 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 studien med tocilizumab, hade en patient (1%, 1/100) i gruppen med subkutant tocilizumab veckovis

en enstaka övergående förekomst av minskning i antalet trombocyter till $<100 \times 10^3 / \mu\text{l}$. Minskningen inträffade utan att någon blödning uppstod. En minskning i antalet trombocyter till under $100 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 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 studien 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 studien med tocilizumab förekom hos 34 % av alla patienter en bibehållen ökning av total kolesterol $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) och hos 15% av patienterna i gruppen som fick subkutant tocilizumab veckovis förekom en bibehållen ökning av LDL till $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl).

RA (Intravenös användning)

Säkerheten av tocilizumab har studerats i fem dubbelblindade kontrollerade fas III-studier samt i studiernas förlängningsfaser.

Hela kontrollpopulationen inkluderar alla patienter i den dubbelblindade fasen i varje studie från randomisering tills antingen den första förändringen i behandlingsregimen eller två år uppnås. Kontrollperioden i fyra av studierna var 6 månader och upp till 2 år i en studie. I de dubbelblinda kontrollerade studierna fick 774 patienter tocilizumab 4 mg / kg i kombination med metotrexat, 1870 patienter fick tocilizumab 8 mg / kg i kombination med metotrexat/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 studierna. Av de 4009 patienter i denna population fick 3577 behandling i minst 6 månader, 3296 i minst 1 år, 2806 fick behandling i minst 2 år och 1222 i 3 år.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

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

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

I hela den exponerade populationen var den totala frekvensen av allvarliga infektioner 4,7 fall per 100 patientår. Allvarliga infektioner, några med dödlig utgång, som rapporterades var: 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 studierna under 6 månader, var den totala frekvensen av gastrointestinal perforation 0,26 fall per 100 patientår med tocilizumab. I den studerade populationen över lång tid var den totala frekvensen av gastrointestinal perforation 0,28 fall per 100 patientår. Rapporter av gastrointestinal perforation vid tocilizumab rapporterades främst som komplikationer av divertikulit inklusive generaliserad purulent bukhinneinflammation, nedre gastrointestinal perforation, fistlar och abscess.

Infusionsrelaterade reaktioner

I de kontrollerade studierna under 6 månader rapporterades biverkningar i samband med infusion (utvalda händelser som uppstår under eller inom 24 timmar efter infusion) 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 6/3778 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 13 av 3778 patienter (0,3 %) behandlade med tocilizumab i de kontrollerade och öppna kliniska studierna. Dessa reaktioner observerades framförallt under den andra till femte infusionen av tocilizumab (se avsnitt 4.4). Anafylaxi med dödlig utgång har rapporterats vid behandling med intravenöst tocilizumab efter godkännandet (se avsnitt 4.4).

Hematologiska avvikelser:

Neutrofiler

I de kontrollerade studierna 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 studierna.

Trombocyter

I de kontrollerade studierna 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 studierna.

Mycket sällsynta rapporter om pancytopeni har förekommit efter marknadsintroduktionen.

Förhöjning av levertransaminaser

I de kontrollerade studierna under 6 månader observerades övergående förhöjning av ALAT/ASAT > 3 x ULN hos 2,1 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab jämfört med 4,9 % av patienterna som fick metotrexat och 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. metotrexat) till tocilizumab i monoterapi resulterade i ökad frekvens av dessa förhöjningar. Förhöjningar av ALAT/ASAT > 5 x ULN observerades hos 0,7 % av patienterna som fick tocilizumab i monoterapi och hos 1,4 % av patienterna som fick tocilizumab plus DMARD, av vilka majoriteten avbröt behandlingen med tocilizumab permanent. Incidensen av indirekt bilirubin högre än gränsen för normalvärde, insamlat som rutinmässigt laboratorievärde, var 6,2% 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 studierna.

Lipidparametrar

Under den 6 månader långa kontrollerade kliniska studierna 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 studier 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 studierna.

Maligniteter

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

Hudreaktioner

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

Immunogenicitet

Anti-tocilizumab antikroppar kan utvecklas under behandling med tocilizumab. Korrelationen mellan utvecklingen av antikroppar och klinisk repons eller biverkningar behöver övervakas.

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 fått 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.

Tyenne tillhör gruppen ”biosimilarer”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://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 hematopoies. IL-6 har kopplats samman med patogenesen av sjukdomar inklusive inflammatoriska sjukdomar, osteoporos och neoplasi.

Farmakodynamiska effekter

I kliniska studier 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.

I den kliniska GCA-studien 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 subkutan 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 - patienter och friska försökspersoner (se avsnitt 4.8).

RA (Subkutan administrering)

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, multicenterstudier. För studie 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 studiestart. 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 studiestart.

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

Studie SC-I utvärderade patienter med måttlig till svår aktiv RA som hade otillräcklig klinisk effekt av sin pågående reumatireumatiska behandling, inklusive en eller flera DMARD(s) varav ca 20% av patienterna tidigare haft otillräckligt 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 studien var skillnaden i andelen patienter som uppnådde en ACR20-respons vid vecka 24. Resultat från studie SC-I visas i tabell 2.

Tabell 2. ACR-respons i studie 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
ACR20 vecka 24	69,4%	73,4%
Viktad skillnad (95% KI)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 vecka 24	47,0%	48,6%
Viktad skillnad (95% KI)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 vecka 24	24,0%	27,9%
Viktad skillnad (95% KI)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = per protokoll population

Patienterna i studie SC-I hade en genomsnittlig Disease Activity Score (DAS28) vid studiestart på 6,6 i den subkutana och 6,7 i den intravenösa gruppen. Vid vecka 24 observerades en tydlig minskning av DAS28 jämfört med studiestart (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, multicenterstudie på patienter med aktiv RA (SC-II). Studie 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 studiestart. 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 studie SC-II bedömdes hämning av strukturell leddskada röntgenologiskt och uttrycktes som förändring från studiestart 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 studie 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 studiestart 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 studiestart 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 studien SC-I var den genomsnittliga minskningen i HAQ-DI från studiestart 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 studiestart 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 studiestart 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 studien SC-II var den genomsnittliga minskningen i HAQ-DI från studiestart 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 studiestart med $\geq 0,3$ enheter) var högre för gruppen som fick subkutant tocilizumab 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 tocilizumab-gruppen (6,5 och 5,3) jämfört med placebo (3,8 och 2,9).

sJIA (subkutan användning)

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 med tocilizumab och 25 (49%) hade tidigare behandlats med intravenöst tocilizumab och bytt till subkutant tocilizumab vid studiestart.

Explorativa effekter visade att subkutant 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 studien för patienter som bytte från intravenös till subkutan tocilizumab-behandling för patienter i båda viktgrupper (under 30 kg och ≥ 30 kg).

pJIA (subkutan användning)

En 52 veckor lång öppen multicenterstudie 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 med tocilizumab och 15 (29%) hade tidigare behandlats med intravenöst tocilizumab och bytt till subkutant tocilizumab vid studiestart.

Subkutan tocilizumab-behandling 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 uppnåtts 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 med tocilizumab. Medianvärdet av JADAS-71 bibehölls under hela studien för patienter som bytte från intravenös till subkutan tocilizumab-behandling för patienter i båda viktgrupper (under 30 kg och \geq 30 kg).

GCA (subkutan användning)

Klinisk effekt

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

Tvåhundafemtioen (251) patienter med nydebuterad eller recidiverande GCA inkluderades i studien och randomiserades till en av de fyra behandlingsgrupperna. Studien 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 med tocilizumab efter 52 veckor samt att få insikt om den potentiellt långsiktiga steroid-sparande effekten av tocilizumab.

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 placebo-grupperna, följde en fördefinierad uttrappning av prednisondosen över 26 veckor. Den andra placebo-gruppen 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 studien WA28119

	Placebo + 26 veckors uttrappning av prednison n=50	Placebo + 52 veckors uttrappning av prednison n=51	Tocilizumab 162mg 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 (SD)	35,7 (1,15)	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

Studien 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).

Studien 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 RoActemra och en uttrappning av prednisondos över 26 veckor, jämfört med placebo och en uttrappning av prednisondos över 26 veckor och 52 veckors uttrappning av prednison dosen.

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 subkutant 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 subkutant tocilizumab varannan vecka jämfört med placebo plus 26 veckor med en uttrappning av prednisondos (jämfört vid signifikansnivå 0,01). Veckovis dosering av subkutant 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 studien (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 3129,75 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 4023,5 mg respektive 5389,5 mg.

Tabell 4. Effektergebnis für Studie WA28119

	Placebo + 26 veckors uttrappning av prednison n=50	Placebo + 52 veckors uttrappning av prednison n=51	Tocilizumab 162mg 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)				
Responders 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)				
Responders 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)
<i>Kumulativ glukokortikoid-dos (mg)</i>				
<i>median vid vecka 52</i> <i>(tocilizumabgrupper vs placebo +</i> <i>26²)</i>	3296, 00	N/A	1862,00*	1862,00*
<i>median vid vecka 52</i> <i>(tocilizumabgrupper vs placebo +</i> <i>52²)</i>	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*

	Placebo + 26 veckors uttrappning av prednison n=50	Placebo + 52 veckors uttrappning av prednison n=51	Tocilizumab 162mg SC veckovis + 26 veckor uttrappning av prednison n=100	Tocilizumab 162 mg SC varannan vecka + 26 veckor uttrappning av prednison n=49
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 prednisondosen 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

Livskvalitet

I studie 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 studiestart 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 studiestart till vecka 52 högre för både gruppen med tocilizumab varje vecka och gruppen med RoActemra varannan vecka [7,28 respektive 6,12] än för gruppen med placebo plus 52 veckor med en uttrappande prednisondos [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 prednisondos [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 studiestart 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 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 med en uttrappande dos av prednison p = 0,0081].

Förändring av poäng i FACIT-Fatigue från studiestart 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 studiestart 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

RA

Klinisk effekt

Effekten av tocilizumab på lindring av tecken och symtom av RA bedömdes i fem randomiserade, dubbelblinda multicenterstudier. Studierna I-V inkluderade patienter ³ 18 år med aktiv RA diagnostiserad enligt kriterierna från "American College of Rheumatology" (ACR) och med minst åtta ömma och sex svullna leder vid studiestart.

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

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

Studie II, en två-års studie med planerade analyser i vecka 24, vecka 52 och vecka 104, utvärderade 1196 patienter som hade otillräcklig klinisk effekt av metotrexat. Doser på 4 eller 8 mg/kg av tocilizumab eller placebo gavs var fjärde vecka som blindad behandling i 52 veckor i kombination med stabila metotrexat-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 + metotrexat fick 86% tocilizumab 8 mg/kg i en öppen fas under år 2. Det primära effektmåttet i vecka 24 var andelen patienter som uppnådde ACR 20. De co-primära effektmåtten i vecka 52 och 104 var prevention av ledskada och förbättring av fysisk funktion.

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

Studie 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.

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

Kliniskt svar

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

Behandlingens effekt var liknande hos patienter oberoende av reumatoid faktor-status, ålder, kön, etnicitet, antal tidigare behandlingar eller sjukdomsstatus. Tid till insättande av klinisk effekt var snabb (så tidigt som 2 veckor) och effektens omfattningen 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 tocilizuma noterades signifikanta förbättringar av alla individuella komponenter av ACR (antal ömma och svullna leder, patientens och läkarens globala bedömning, funktionsindex, smärtvärdering och CRP) i jämförelse med patienter som fått placebo plus metotrexat eller andra DMARDs i alla studier.

Patienter i studie I-V hade ett medelvärde i DAS28 (Disease Activity Score) på 6,5-6,8 före studiestart. Signifikanta minskningar i DAS28 från studiestart (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 studie II uppnådde 65% av patienterna $DAS28 < 2,6$ vid vecka 104 jämfört med 48 % av patienterna vid vecka 52 jämfört med 33 % av patienterna vid vecka 24.

I en poolad analys av studierna II, III och IV var andelen patienter som uppnådde ACR 20, 50 och 70-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-/metotrexat-/DMARD-kontrollerade studier (% patienter)

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

TCZ - tocilizumab

MTX - metotrexat

PBO - placebo

DMARD - sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel

** - $p < 0,01$, TCZ jämfört med PBO + MTX/DMARD

*** - $p < 0,0001$, TCZ jämfört med PBO + MTX/DMARD

Stor klinisk effekt

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

Röntgenologisk respons

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

Tabell 6. Röntgenologiska medelförändringar över 52 veckor i studie II

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

PBO - placebo

MTX - metotrexat

TCZ - tocilizumab

JSN - "Joint space narrowing" (minskning av ledspalt)

* - $p \leq 0,0001$, TCZ jämfört med PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ jämfört med PBO + MTX

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

Hälsorelaterade effekter och livskvalitet

Patienter behandlade med tocilizumab rapporterade en förbättring av alla patientrapporterade effekter i frågeformulären HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index), SF-36 (Short Form-36) och FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Statistiskt signifikanta förbättringar i HAQ-DI-resultat observerades hos patienter behandlade med tocilizumab jämfört med patienter behandlade med DMARDs. I den öppna uppföljningsfasen av Studie II, har förbättringen i fysisk funktion kvarstått i upp till 2 år. Vid vecka 52 var den genomsnittliga ändringen i HAQ-DI -0.58 i gruppen med tocilizumab 8mg/kg plus metotrexat jämfört med -0.39 i gruppen med placebo plus metotrexat. Den genomsnittliga ändringen i HAQ-DI kvarstod vid vecka 104 i gruppen som fick tocilizumab 8mg/kg plus metotrexat (-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.

Tocilizumabjämfört med adalimumab i monoterapi

Studie VI (WA19924), en 24 veckors dubbelblind studie som jämförde tocilizumab i monoterapi med adalimumab i monoterapi, utvärderade 326 patienter med RA vilka var intoleranta mot metotrexat eller hos vilka fortsatt behandling med metotrexat ansågs olämplig (inklusive otillräckligt svar på metotrexat). Patienter i 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: Effektresultat för studie VI (WA19924)

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

^a p-värdet är för alla effektparametrar justerat för region och duration av RA och dessutom utgångsvärdet för alla övriga effektparametrar.

^b Non-responder Imputation har använts för saknade data. Korrigering för mångfald med hjälp av Bonferroni-Holmmetoden.

Den övergripande kliniska biverkningsprofilen var liknande mellan tocilizumab och adalimumab. Andelen patienter med allvarliga biverkningar var likvärdig mellan behandlingsgrupperna (tocilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). Biverkningarna i 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% vs. 42%) utan någon skillnad i förekomsten av allvarliga infektioner (3,1%). Båda behandlingarna i studien medförde samma mönster av förändringar i laboratorievärden (minskat antal neutrofiler och trombocyter, ökning av ALAT, ASAT och lipider). Dock var storlek på förändring och frekvens av markanta avvikelser högre med tocilizumab jämfört med adalimumab. 4 (2,5%) patienter i tocilizumab-gruppen och 2 (1,2%) patienter i adalimumab-gruppen upplevde ett minskat antal neutrofiler av CTC grad 3 eller 4. 11 (6,8%) patienter i tocilizumab-gruppen och 5 (3,1%) patienter i adalimumab-gruppen upplevde öknings i ALAT av CTC grad 2 eller högre. Den genomsnittliga LDL-ökning från studiestart var 0,64 mmol/l (25 mg/dl) för patienter i 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.

RA

Intravenös administrering

Farmakokinetiken för tocilizumab fastställdes genom en populationsfarmakokinetisk analys av en databas baserad på 3552 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) = 38000 ± 13000 $\mu\text{g h/ml}$, 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. 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) AUC, C_{\min} och C_{\max} för tocilizumab vid steady state 50000 ± 16800 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ 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 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 perifer distributionsvolymen 3,35 l, resulterande i en distributionsvolym vid steady-state på 7,07 l.

Elimination

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 3552 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 $\text{AUC}_{1\text{vecka}}$ 7970 ± 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 $\text{AUC}_{2\text{veckor}}$ 3430 ± 2660 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, 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 %.

Elimination

För subkutan administrering vid steady state är den effektiva 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.

Patienter med sJIA

Subkutan användning

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 ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenöst varannan vecka (patienter med en vikt under 30 kg), 162 mg subkutant varje vecka (patienter med en vikt ≥ 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 av tocilizumab	162 mg varje vecka ≥ 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.

Elimination

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.

pJIA

Subkutan användning

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 \pm SD farmakokinetiska parametrar vid steady-state efter subkutan dosering hos patienter med pJIA

Farmakokinetiska parametrar av tocilizumab	162 mg varannan vecka ≥ 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 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.

Elimination

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.

GCA

Subkutan användning

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 subkutan varje vecka eller 162 mg subkutan 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. Predikterat medelvärde \pm SD farmakokinetiska parametrar vid steady-state efter subkutan dosering hos patienter med GCA

Farmakokinetiska parametrar av tocilizumab	Subkutan	
	162 mg varannan vecka	162 mg varje vecka
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
C_{medel} ($\mu\text{g/ml}$)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
Akkumulerat C_{max}	2,18	8,88
Akkumulerat C_{min}	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 tocilizumabdosen 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 studie av effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av tocilizumab har utförts. De flesta av patienterna i RA- och GCA-studierna 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-studien hade måttligt nedsatt njurfunktion vid studiestart (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 studie av effekten av nedsatt leverfunktion på tocilizumabs 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 tocilizumabs 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 kroppsvidt övervägas (se tabell 8 och 9).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Studier avseende karcinogenicitet har inte utförts eftersom IgG1 monoklonala antikroppar i sig inte anses ha 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 toxicitetsstudie 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 toxicitetsstudie 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 verkan 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. 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-arginin
L-histidin
(S)-mjölksyra
Natriumklorid
Polysorbat 80
Hydroklorisyra (E507) och/eller natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.
Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Den förfyllda sprutan kan förvaras i upp till 14 dagar vid högst 25 °C efter att den tagits ut ur kylskåpet. Ljuskänsligt. Om den förfyllda sprutan inte använts inom 14 dagar ska den kasseras.

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 latexfritt nålskydd och en gummikolv (brombutylgummi), utsträckta fingergrepp och ett passivt nålskydd.

Förpackningsstorlek om 1, 4 och 12 förfyllda sprutor
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Tyenne tillhandahålls i en förfylld spruta för engångsbruk försluten i en nålskyddsanordning med utsträckta fingergrepp. Efter att den förfyllda sprutan tagits ut från kylskåpet, ska man vänta i minst 30 minuter för att den förfyllda sprutan ska uppnå rumstemperatur innan man injicerar Tyenne. Sprutan får inte skakas.

Efter avlägsnande av locket måste Tyenne injiceras direkt. för att förhindra att läkemedlet torkar och blockerar nålen. Om den förfyllda sprutan inte används direkt 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.

Tyenne 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 Tyenne med en förfylld spruta finns i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: xxxx
Datum för förnyat godkännande: xxxx

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

▼ 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

Tyenne 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 mot lösliga och membranbundna interleukin 6 receptorer.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (injektion)

Klar och färglös till svagt guldfärgad lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tyenne, i kombination med metotrexat (MTX), är indicerat för

- behandling av svår, aktiv och progressiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna som inte har behandlats med metotrexat tidigare.
- behandling av måttlig till svår aktiv 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 Tyenne ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

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

Tyenne är indicerat för behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter som är 12 år eller äldre, som har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med NSAIDs och systemiska kortikosteroider (se avsnitt 4.2). Tyenne kan ges som monoterapi (vid intolerans mot metotrexat eller när behandling med metotrexat är olämplig) eller i kombination med metotrexat.

Tyenne, i kombination med metotrexat, är indicerat för behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA; reumatoidfaktor-positiv eller -negativ samt utvidgad oligoartrit) hos patienter som är 12 år eller äldre, vilka har haft ett otillräckligt svar på tidigare behandling med metotrexat. Tyenne kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Tyenne är indicerat för behandling av jättecellsarterit (Giant Cell Arteritis, GCA) hos vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Subkutan beredning av 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 Tyenne 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 Tyenne ska få ett särskilt patientkort.

Patientens eller förälderns/vårdnadshavarens förmåga att själv använda subkutant Tyenne hemma bör bedömas. Patienter eller föräldern/vårdnadshavaren ska instrueras att informera sjukvårdspersonal innan nästa dos administreras 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

RA

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

Data avseende patienter som byter från intravenös formulering till subkutan formulering av tocilizumab 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.

GCA

Den rekommenderade doseringen är en subkutan dos på 162 mg en gång per vecka i kombination med uttrappande dos av glukokortikoider. Tyenne kan ges ensamt efter avslutad behandling med glukokortikoider. Tyenne i monoterapi bör inte användas vid behandling av akuta skov (se 4.4).

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

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 Tyenne till en injektion varannan vecka eller avbryt Tyenne-doseringen tills alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) har normaliserats. Återuppta veckovis eller varannan veckas behandling efter klinisk bedömning.
> 3 till 5 x ULN	Avbryt Tyenne-doseringen 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 Tyenne-behandlingen.
> 5 x ULN	Avsluta Tyenne-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 Tyenne-dosering. När ANC ökar > $1 \times 10^9/l$, återuppta Tyenne-doseringen varannan vecka och öka till veckodosering efter klinisk bedömning.
ANC < 0,5	Avsluta Tyenne-behandlingen.

- Lågt antal trombocyter

Laboratorievärde (celler $\times 10^3/\mu l$)	Åtgärd
50 till 100	Avbryt Tyenne-dosering. När antalet trombocyter > $100 \times 10^3/\mu l$, återuppta Tyenne-doseringen varannan vecka och öka till veckodosering efter klinisk bedömning.
< 50	Avsluta Tyenne-behandlingen.

RA och GCA

Glömd dos

Om en patient glömmet en veckovis schemalagd subkutan injektion av Tyenne bör han/hon instrueras att ta nästa dos på nästa schemalagda dag.

Om en patient glömmet en subkutan injektion av Tyenne 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 bör följas noggrant hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion:

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

Pediatrik population

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

En justering av dosen bör endast baseras på en bestående förändring i patientens kroppsvikt över tid. Tocilizumab kan användas ensamt eller i kombination med metotrexat.

Patienter med sJIA

Den rekommenderade doseringen hos patienter äldre än 12 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.

Den förfyllda injektionspennan ska inte användas för att behandla patienter som är yngre än 12 år.

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

Patienter med pJIA

Den rekommenderade doseringen hos patienter äldre än 12 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.

Den förfyllda injektionspennan ska inte användas för att behandla patienter som är yngre än 12 år.

Dosjustering på grund av avvikande laboratorievärden (sJIA och pJIA)

Om lämpligt bör dosering av samtidigt administrerat metotrexat 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 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

Laboratorievärde	Åtgärd
> 1 till 3 x ULN	Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt Vid ihållande ökningar i detta intervall, avbryt Tyenne-doseringen tills ALAT/ASAT har normaliserats
>3 x ULN till 5x ULN	Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt Avbryt Tyenne-doseringen tills dess att värdet är < 3 x ULN och följ rekommendationerna ovan för > 1 till 3 x ULN
> 5x ULN	Avsluta Tyenne-behandlingen Beslut om att avsluta Tyenne-behandling 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 x 10 ⁹ /l)	Åtgärd
ANC > 1	Fortsätt dosering
ANC 0,5 till 1	Avbryt Tyenne-doseringen När ANC ökar > 1 x 10 ⁹ /l, återuppta Tyenne-doseringen
ANC < 0,5	Avsluta Tyenne-behandlingen Beslut om att avsluta Tyenne-behandling 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 x 10 ³ /µl)	Åtgärd
50 till 100	Justera dosen av samtidigt givet metotrexat om lämpligt Avbryt Tyenne-dosering När antalet trombocyter > 100 x 10 ³ /µl, återuppta Tyenne-doseringen
< 50	Avsluta Tyenne-behandlingen Beslut om att avsluta Tyenne-behandling 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 subkutant 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 att 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 Tyenne 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 Tyenne 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 schemalagd 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 Tyenne med mer än 7 dagar efter den schemalagda dosen eller är osäker på när Tyenne-dosen ska tas, bör han/hon kontakta läkare eller apotekspersonal.

Administreringssätt

Tyenne är avsedd för subkutan användning.

Efter adekvat träning i injektionsteknik kan patienter själva injicera Tyenne 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 Tyenne 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

Tocilizumab subkutan läkemedelsform är inte avsedd för intravenös administrering.

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och batchnumret (Sats/Lot) på det administrerade läkemedlet tydligt anges i patientens journal.

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 tocilizumab hos patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner eller underliggande tillstånd (t.ex. divertikulit, diabetes och interstitiell lungsjukdom) som kan göra patienten mottaglig för infektioner.

För patienter som får 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 och föräldrar/vårdnadshavare till patienter med sJIA och 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 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 svårt sjuka eller immunsupprimerade patienter.

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

Viral reaktivering

Viral reaktivering (t.ex. hepatit B virus) har rapporterats vid biologisk behandling av RA. I studier 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). Tocilizumab bör användas med försiktighet hos patienter med tidigare sjukdomshistoria av sår i tarm eller divertikulit. Patienter som uppvisar symtom som kan tyda på komplicerad divertikulit, såsom buksmärta, blödning och/eller oförklarlig ändring i tarmtömningsvanor tillsammans med feber 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 med tocilizumab ska permanent avslutas.

Aktiv leversjukdom och nedsatt leverfunktion

Behandling med tocilizumab, särskilt vid samtidig administrering av metotrexat, kan vara kopplat till ökade nivåer av levertransaminaser och därför bör försiktighet iaktas 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. metotrexat) användes i kombination med tocilizumab. När det är kliniskt indicerat, bör andra leverfunktionstester inklusive mätning av bilirubin övervägas.

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

Försiktighet bör iaktas vid övervägande att inleda behandling med tocilizumab 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. Vid ALAT- eller ASAT-förhöjningar > 3-5 x 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 metotrexat (se avsnitt 4.8). Det kan finnas en ökad risk för neutropeni hos patienter som tidigare behandlats med en TNF-hämmare.

Hos patienter som inte tidigare behandlats med tocilizumab rekommenderas inte initiering om patienten har ett absolut antal neutrofiler (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 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 studier 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 patienter med RA eller GCA 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.

Vaccinationer

Levande och försvagat levande vaccin ska inte ges samtidigt med tocilizumab eftersom klinisk säkerhet inte har fastställts. I en randomiserad öppen studie kunde vuxna RA-patienter som behandlats med tocilizumab och metotrexat uppnå ett effektivt svar på både 23-valent pneumokockpolysackarid-vaccin och tetanustoxoidvaccin, som var jämförbart med det svar som sågs hos patienter som enbart behandlas med metotrexat. Det rekommenderas att alla patienter, särskilt äldre patienter, immuniseras enligt gällande vaccinationsriktlinjer innan tocilizumab-behandling initieras. Intervallet mellan vaccinering med levande vaccin och initiering av tocilizumab-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) bör hanteras enligt gällande riktlinjer.

Kombination med TNF-hämmare

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

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 studier har tocilizumab inte studerats hos patienter under en episod med aktivt MAS.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 0,9ml dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt"

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

Farmakokinetiska populationsanalyser visade inga effekter av metotrexat, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller kortikosteroider på tocilizumabs clearance 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-studier 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 studie på RA-patienter minskade nivåerna av simvastatin (CYP3A4) med 57 % en vecka efter en singeldos av tocilizumab, till en nivå liknande eller något högre än de som observerats hos friska frivilliga försökspersoner.

När behandlingen med tocilizumab påbörjas eller avslutas bör patienter som tar läkemedel som är individuellt dosjusterade och som metaboliseras via CYP450 3A4, 1A2 eller 2C9 (t.ex. metylprednisolon, dexametason, (med risk för 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 hos gravida kvinnor med tocilizumab saknas. En djurstudie har visat en ökad risk för spontanaborter/embryofetal död vid höga doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen har studerats hos 4510 patienter som exponerats för tocilizumab i kliniska studier, majoriteten av patienterna deltog i RA-studier (n=4009). Övrig erfarenhet kommer från GCA-studier (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, litteraturfall och fall från icke-interventionsstudieprogram är listade i tabell 1 och är kategoriserade efter MedDRA organsystem. 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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

MedDRA Organ-system	Frekvenskategori med rekommenderad term			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	Cellulit, Pneumoni, Oral herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulit	
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, Neutropeni, Hypofibrinogenemi		
Immun-systemet				Anafylaxi ¹ (dödlig)
Endokrina systemet			Hypo-thyroidism	
Metabolism och nutrition	Hyper-kolesterolemi*		Hypertriglyceridemi	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, Yrsel		
Ögon		Konjunktivit		
Blodkärl		Hypertoni		
Andnings-vägar, bröstorg och mediastinum		Hosta, Dyspné		
Magtarmkanalen		Buksmärta, Munsår, Gastrit	Stomatit, Magsår	
Lever och gallvägar				Läkemedelsinducerad leverskada, hepatit, ikterus Mycket sällsynt: leversvikt
Hud och subkutan vävnad		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 studier. Frekvenskategorin uppskattades till den övre gränsen för 95% konfidensintervall, beräknat på det totala antalet patienter som exponerats för tocilizumab i kliniska studier.

RA (Subkutan användning)

Säkerheten av subkutan injicerat tocilizumab vid RA har studerats i en dubbel-blind, kontrollerad multicenterstudie, SC-I. SC-I var en non inferiority-studie där effekt och säkerhet av tocilizumab 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.

Hematologiska avvikelser:

Neutrofiler

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 6 månader långa kontrollerade kliniska studien 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 studien 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 studien för tocilizumab, SC-I, förekom en ökning av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 studien för tocilizumab, SC-I, förekom en ihållande ökning av total kolesterol $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) hos 19% av patienterna och en ihållande ökning av LDL till $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) hos 9 % av patienterna som fick subkutan veckodos.

sJIA (Subkutan användning)

Säkerhetsprofilen av subkutan injicerat 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 ovan avsnitt om biverkningar).

Infektioner

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

Reaktioner vid injektionsstället

I den subkutana studien (WA28118) upplevde totalt 41,2% (21/51) av sJIA-patienterna reaktioner vid injektionsstället efter subkutant 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 studien (WA28118) förekom en minskning i antalet neutrofiler till under $1 \times 10^9/l$ hos 23,5% av patienterna som behandlades med subkutant tocilizumab. En minskning i antalet trombocyter till under $100 \times 10^3/\mu l$ förekom hos 2% av patienterna som behandlades med subkutant tocilizumab. En förhöjning av ALAT eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN förekom hos 9,8% respektive 4% av patienterna som behandlades med subkutant tocilizumab.

Lipidparametrar

I den 52 veckor långa öppna subkutana studien (WA28118) förekom hos 23,4% av patienterna efter studiestart 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 studiebehandlingen.

pJIA (Subkutan användning)

Säkerhetsprofilen av subkutant 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 subkutant 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 tocilizumab-injektioner jämfört med vuxna patienter med RA.

Infektioner

I studien med subkutant tocilizumab var frekvensen av infektioner hos pJIA-patienter som behandlats med subkutant 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 subkutant 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 studien förekom hos 14,3% av patienterna efter studiestart en ökning av LDL-kolesterolvärde till ≥ 130 mg/dl och hos 12,8 % en ökning av totalkolesterolvärde till ≥ 200 mg/dl någon gång under studiebehandlingen.

GCA (Subkutan användning)

Säkerheten av subkutant tocilizumab har studerats i en fas III-studie (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 studien. Den observerade säkerhetsprofilen för grupperna som behandlats med tocilizumab 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.

Hematologiska avvikelser:

Neutrofiler

Under rutinmässig monitorering av laboratorievärden i den 12 månader långa kontrollerade kliniska studien 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 studien 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 studien 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 studien med tocilizumab förekom hos 34 % av alla patienter en bibehållen ökning av totalkolesterol $> 6,2$ 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).

RA (Intravenös användning)

Säkerheten av tocilizumab har studerats i 4 placebokontrollerade studier (studie II, III, IV och V), 1 metotrexat-kontrollerad studie (studie I) samt i studiernas förlängningsfaser (se avsnitt 5.1).

Den dubbelblinda kontrollerade fasen var 6 månader i fyra studier (studie I, III, IV och V) och upp till 2 år i en av studierna (studie II). I de dubbelblinda kontrollerade studierna fick 774 patienter 4 mg/kg tocilizumab i kombination med metotrexat, 1870 patienter fick 8 mg/kg tocilizumab i kombination med metotrexat eller andra DMARDs och 288 patienter fick 8 mg/kg tocilizumab i monoterapi.

Den långtidsexponerade populationen omfattar alla patienter som behandlats med minst en dos av tocilizumab antingen i den dubbelblinda kontrollerade fasen eller i studiernas öppna förlängningsfaser. Av dessa 4009 patienter fick 3577 behandling i minst sex månader, 3296 i minst ett år, 2806 fick behandling i minst två år och 1222 i tre år.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

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

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

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

Interstitiell lungsjukdom

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

Gastrointestinal perforation

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

Infusionsrelaterade reaktioner

I de kontrollerade studierna under 6 månader rapporterades biverkningar i samband med infusion (utvalda händelser som uppstår under eller inom 24 timmar efter infusion) 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 8/4009 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 4009 patienter (1,4 %) behandlade med tocilizumab i de kontrollerade och öppna kliniska studierna. Dessa reaktioner observerades framförallt under den andra till femte infusionen av tocilizumab (se avsnitt 4.4). Anafylaxi med dödlig utgång har rapporterats vid behandling med intravenöst tocilizumab efter godkännandet (se avsnitt 4.4).

Hematologiska avvikelser:

Neutrofiler

I de kontrollerade studierna 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 studierna.

Trombocyter

I de kontrollerade studierna 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 studierna.

Mycket sällsynta rapporter om pancytopeni har förekommit efter marknadsintroduktionen.

Förhöjning av levertransaminaser

I de kontrollerade studierna under 6 månader observerades övergående förhöjning av ALAT/ASAT > 3 x ULN hos 2,1 % av patienterna som fick 8 mg/kg tocilizumab jämfört med 4,9 % av patienterna som fick metotrexat och 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. metotrexat) till tocilizumab i monoterapi resulterade i ökad frekvens av dessa förhöjningar. Förhöjningar av ALAT/ASAT > 5 x ULN observerades hos 0,7 % av patienterna som fick tocilizumab i monoterapi och hos 1,4 % av patienterna som fick tocilizumab plus DMARD, av vilka majoriteten avbröt behandlingen med tocilizumab permanent. Incidensen av indirekt bilirubin högre än gränsen för normalvärde, insamlat som rutinmässigt laboratorievärde, var 6,2% 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 studierna.

Lipidparametrar

Under den 6 månader långa kontrollerade kliniska studierna 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 studier fick kvarstående förhöjningar av totalt kolesterol

≥ 6,2 mmol/l, med 15 % som fick kvarstående förhöjning av LDL till ≥ 4,1 mmol/l. Förhöjningar av lipidparametrar svarade på behandling med lipidsänkande läkemedel.

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

Maligniteter

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

Hudreaktioner

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

Immunogenicitet

Anti-tocilizumab antikroppar kan utvecklas under behandling med tocilizumab. Korrelationen mellan utvecklingen av antikroppar och klinisk repons eller biverkningar behöver övervakas.

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 fått 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.

Tyenne tillhör gruppen ”biosimilarer”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://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 hematopoies. IL-6 har kopplats samman med patogenesen av sjukdomar inklusive inflammatoriska sjukdomar, osteoporos och neoplasi.

Farmakodynamiska effekter

I kliniska RA-studier 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-studien 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).

RA (Subkutan administrering)

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, multicenterstudier. För studie 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 studiestart. 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 studiestart.

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

Studie SC-I utvärderade patienter med måttlig till svår aktiv RA som hade otillräcklig klinisk effekt av sin pågående rantireumatiska behandling, inklusive en eller flera DMARD(s) varav ca 20% av patienterna tidigare haft otillräckligt 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 studien var skillnaden i andelen patienter som uppnådde en ACR20-respons vid vecka 24. Resultat från studie SC-I visas i tabell 2.

Tabell 2. ACR-respons i studie 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
ACR20 vecka 24	69,4%	73,4%
Viktad skillnad (95% KI)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 vecka 24	47,0%	48,6%
Viktad skillnad (95% KI)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 vecka 24	24,0%	27,9%
Viktad skillnad (95% KI)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = per protokoll population

Patienterna i studie SC-I hade en genomsnittlig Disease Activity Score (DAS28) vid studiestart på 6,6 i den subkutana och 6,7 i den intravenösa gruppen. Vid vecka 24 observerades en tydlig minskning av DAS28 jämfört med studiestart (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, multicenterstudie på patienter med aktiv RA (SC-II). Studie 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 studiestart. 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 studie SC-II bedömdes hämning av strukturell ledskada röntgenologiskt och uttrycktes som förändring från studiestart 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 studie 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 studiestart 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 studiestart 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 studien SC-I var den genomsnittliga minskningen i HAQ-DI från studiestart 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 studiestart 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 studiestart 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 studien SC-II var den genomsnittliga minskningen i HAQ-DI från studiestart till vecka 24 signifikant större för patienter som behandlats med subkutant tocilizumab 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 studiestart med $\geq 0,3$ enheter) var högre för gruppen som fick subkutant tocilizumab 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 tocilizumab-gruppen (6,5 och 5,3) jämfört med placebo (3,8 och 2,9).

sJIA (Subkutan användning)

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 med tocilizumab och 25 (49%) hade tidigare behandlats med intravenöst tocilizumab och bytt till subkutan tocilizumab vid studiestart.

Explorativa effekter resultat 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 studien för patienter som bytte från intravenös till subkutan tocilizumab-behandling för patienter i båda viktgrupperna (under 30 kg och ≥ 30 kg).

pJIA (Subkutan användning)

En 52 veckor lång öppen multicenterstudie 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 med tocilizumab och 15 (29%) hade tidigare behandlats med intravenöst tocilizumab och bytt till subkutan tocilizumab vid studiestart.

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

GCA (Subkutan användning)

Klinisk effekt

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

Tvåhundafemtioen (251) patienter med nydebuterad eller recidiverande GCA inkluderades i studien och randomiserades till en av de fyra behandlingsgrupperna. Studien 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 med tocilizumab efter 52 veckor samt att få insikt om den potentiellt långsiktiga steroid-sparande effekten av tocilizumab.

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 studien WA28119

	Placebo + 26 veckors uttrappning av prednison n=50	Placebo + 52 veckors uttrappning av prednison n=51	Tocilizumab 162mg 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 (1,15)	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

Studien 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).

Studien 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 RoActemra och en uttrappning av prednisondos över 26 veckor, jämfört med placebo och en uttrappning av prednisondos över 26 veckor och 52 veckors uttrappning av prednisondos.

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 subkutant 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 mellan gruppen med subkutant tocilizumab varannan vecka jämfört med placebo plus 26 veckor med en uttrappning av prednisondos (jämfört vid signifikansnivå 0,01). Veckovis dosering av subkutant 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 studien (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 3129,75 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 prednisondos 4023,5 mg respektive 5389,5 mg.

Tabell 4. Effektergebnat för studie WA28119

	Placebo + 26 veckors uttrappning av prednison n=50	Placebo + 52 veckors uttrappning av prednison n=51	Tocilizumab 162mg 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)				
Responders 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)				
Responders 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) 0,39**	0,28** (0,12, 0,66) 0,48
Tid till första GCA-skov ¹ (tocilizumabgrupper vs placebo+52) HR (99% KI)	N/A	N/A	(0,18, 0,82)	(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)
<i>Kumulativ glukokortikoid-dos (mg)</i>				
<i>median vid vecka 52 (tocilizumabgrupper vs placebo + 26²)</i>	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
<i>median vid vecka 52 (tocilizumabgrupper vs placebo + 52²)</i>	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*

	Placebo + 26 veckors uttrappning av prednison n=50	Placebo + 52 veckors uttrappning av prednison n=51	Tocilizumab 162mg SC veckovis + 26 veckors uttrappning av prednison n=100	Tocilizumab 162 mg SC varannan vecka + 26 veckors uttrappning av prednison n=49
Explorativa effektmått				
Årlig återfallsfrekvens, vecka 52 [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Medel (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(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

Livskvalitet

I studie 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 studiestart 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 studiestart till vecka 52 högre för både gruppen med tocilizumab 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 studiestart 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 med en uttrappande dos av prednison p = 0,0081].

Förändring av poäng i FACIT-Fatigue från studiestart 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 studiestart 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.

RA (Intravenös administrering)

Klinisk effekt

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

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

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

Studie II, en två-års studie med planerade analyser i vecka 24, vecka 52 och vecka 104, utvärderade 1196 patienter som hade otillräcklig klinisk effekt av metotrexat. Doser på 4 eller 8 mg/kg av tocilizumab eller placebo gavs var fjärde vecka som blindad behandling i 52 veckor i kombination med stabila metotrexat-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 + metotrexat fick 86% tocilizumab 8 mg/kg i en öppen fas under år 2. Det primära effektmåttet i vecka 24 var andelen patienter som uppnådde ACR 20. De co-primära effektmåtten i vecka 52 och 104 var prevention av ledskada och förbättring av fysisk funktion.

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

Studie 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.

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

Kliniskt svar

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

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

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

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

Patienter i studie I-V hade ett medelvärde i DAS28 (Disease Activity Score) på 6,5-6,8 före studiestart. Signifikanta minskningar i DAS28 från studiestart (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 studie II uppnådde 65% av patienterna DAS28< 2.6 vid vecka 104 jämfört med 48 % av patienterna vid vecka 52 jämfört med 33 % av patienterna vid vecka 24.

I en poolad analys av studierna II, III och IV var andelen patienter som uppnådde ACR 20, 50 och 70-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-/metotrexat-/DMARD-kontrollerade studier (% patienter)

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

TCZ - tocilizumab

MTX - metotrexat

PBO - placebo

DMARD - sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel

** - p<0,01, TCZ jämfört med PBO + MTX/DMARD

*** - p<0,0001, TCZ jämfört med PBO + MTX/DMARD

Stor klinisk effekt

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

Röntgenologisk respons

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

Tabell 6. Röntgenologiska medelförändringar över 52 veckor i studie II

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

PBO - placebo

MTX - metotrexat

TCZ - tocilizumab

JSN - "Joint space narrowing" (minskning av ledspalt)

* - $p \leq 0,0001$, TCZ jämfört med PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ jämfört med PBO + MTX

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

Hälsorelaterade effekter och livskvalitet

Patienter behandlade med tocilizumab rapporterade en förbättring av alla patientrapporterade effekter i frågeformulären HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index), SF-36 (Short Form-36) och FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Statistiskt signifikanta förbättringar i HAQ-DI-resultat observerades hos patienter behandlade med tocilizumab jämfört med patienter behandlade med DMARDs. I den öppna uppföljningsfasen av Studie II, har förbättringen i fysisk funktion kvarstått i upp till 2 år. Vid vecka 52 var den genomsnittliga ändringen i HAQ-DI -0.58 i gruppen med tocilizumab 8mg/kg plus metotrexat jämfört med -0.39 i gruppen med placebo plus metotrexat. Den genomsnittliga ändringen i HAQ-DI kvarstod vid vecka 104 i gruppen som fick tocilizumab 8mg/kg plus metotrexat (-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

Studie VI (WA19924), en 24 veckors dubbelblind studie som jämförde tocilizumab i monoterapi med adalimumab i monoterapi, utvärderade 326 patienter med RA vilka var intoleranta mot metotrexat

eller hos vilka fortsatt behandling med metotrexat ansågs olämplig (inklusive otillräckligt svar på metotrexat). Patienter i 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 studie VI (WA19924)

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

^a p-värdet är för alla effektparametrar justerat för region och duration av RA och dessutom utgångsvärdet för alla övriga effektparametrar.

^b Non-responder Imputation har använts för saknade data. Korrigering för mångfald med hjälp av Bonferroni-Holmmetoden.

Den övergripande kliniska biverkningsprofilen var liknande mellan tocilizumab och adalimumab. Andelen patienter med allvarliga biverkningar var likvärdig mellan behandlingsgrupperna (tocilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). Biverkningarna i 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% vs. 42%) utan någon skillnad i förekomsten av allvarliga infektioner (3,1%). Båda behandlingarna i studien medförde samma mönster av förändringar i laboratorievärden (minskat antal neutrofiler och trombocyter, ökning av ALAT, ASAT och lipider). Dock var storlek på förändring och frekvens av markanta avvikelser högre med tocilizumab jämfört med adalimumab. 4 (2,5%) patienter i tocilizumab-gruppen och 2 (1,2%) patienter i adalimumab-gruppen upplevde ett minskat antal neutrofiler av CTC grad 3 eller 4. 11 (6,8%) patienter i tocilizumab-gruppen och 5 (3,1%) patienter i adalimumab-gruppen upplevde ökning av ALAT av CTC grad 2 eller högre. Den genomsnittliga LDL-ökning från studiestart 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.

RA

Intravenös administrering

Farmakokinetiken för tocilizumab fastställdes genom en populationsfarmakokinetisk analys av en databas baserad på 3552 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) = 38000 ± 13000 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, 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) AUC, C_{\min} och C_{\max} för tocilizumab vid steady state 50000 ± 16800 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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.

Elimination

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 3552 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 $AUC_{1\text{vecka}}$ $7970 \pm 3432 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, 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 $AUC_{2\text{veckor}}$ $3430 \pm 2660 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, 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 %.

sJIA

Subkutan användning

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 ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenöst varannan vecka (patienter med en vikt under 30 kg), 162 mg subkutant varje vecka (patienter med en vikt ≥ 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 av tocilizumab	162 mg varje vecka ≥ 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.

Elimination

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.

pJIA

Subkutan användning

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 \pm SD farmakokinetiska parametrar vid steady-state efter subkutan dosering hos patienter med pJIA

Farmakokinetiska parametrar av tocilizumab	162 mg varannan vecka ≥ 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
Akkumulerat C_{\max}	1,72	1,32
Akkumulerat C_{\min}	3,58	2,08
Akkumulerat C_{medel} eller AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 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.

Elimination

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.

GCA

Subkutan användning

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. Predikterat 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 _{min} (µg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C _{medel} (µg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Ackumulerat C _{max}	2,18	8,88
Ackumulerat C _{min}	5,61	9,59
Ackumulerat 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 tocilizumabdosen 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 studie av effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av tocilizumab har utförts. De flesta av patienterna i RA- och GCA-studierna 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-studien hade måttligt nedsatt njurfunktion vid studiestart (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 studie av effekten av nedsatt leverfunktion på tocilizumabs 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 tocilizumabs 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 studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet samt reproduktions- och utvecklingstoxicitet visade inte på några särskilda risker för människa.

Studier avseende karcinogenicitet har inte utförts eftersom IgG1 monoklonala antikroppar i sig inte anses ha 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 toxicitetsstudie 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 toxicitetsstudie 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 verkan 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. Framförallt 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-arginin
L-histidin
(S)-mjölksyra
Natriumklorid
Polysorbat 80
Hydroklosyra (E507) och/eller natriumhydroxid (E524) (för pH justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Den förfyllda injektionspennan kan förvaras i upp till 14 dagar vid högst 25°C efter att den tagits ut ur kylskåpet. Ljuskänslig. Om den förfyllda sprutan inte använts inom 14 dagar ska den kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,9 ml lösning i en förfylld spruta (typ1-glas) med en nål av rostfritt stål och latexfri nålhätta, gummikolv (brombutylgummi), innehållandes 162 mg Tyenne monterat till en förfylld injektionspenna

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Tyenne 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 ska uppnå rumstemperatur innan man injicerar Tyenne. Injektionspennan får inte skakas.

Efter avlägsnande av locket måste injektionen påbörjas direkt för att förhindra att läkemedlet torkar och blockerar nålen. Om den förfyllda injektionspennan inte används direkt efter att locket har avlägsnats ska den kasseras i en sticksäker behållare och en ny förfylld penna ska användas.

Om den orange kolvstången 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.

Använd inte läkemedlet 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 Tyenne med en förfylld injektionspenna finns i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet:

Datum för förnyat godkännande:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

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

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 368055 Graz
Österrike

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**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

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

• **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

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

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 utbildningspaket för de terapeutiska indikationerna RA, sJIA, pJIA och GCA till alla läkare som förväntas förskriva/använda Tyenne innehållande följande:

- Informationspaket för läkare
- Informationspaket för sjuksköterskor
- Informationspaket för patienter

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

Informationspaketet till läkare ska innehålla följande:

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

Informationspaketet till sjuksköterskor ska innehålla följande:

- Förebyggande av medicinska fel och injektions-/infusionsrelaterade reaktioner
 - Förberedelse för injektion/infusion
 - Infusionshastighet
- Monitorering av patienter med avseende på injektions-/infusionsrelaterade reaktioner
- Information om hur man rapporterar allvarliga biverkningar

Informationspaketet till patienter ska innehålla följande:

- Bipacksedel (med instruktioner för subkutan administrering) (t.ex. länk till EMAs hemsida)
 - Patientkort
- för att uppmärksamma om risken att få infektioner, som kan bli allvarliga om de inte behandlas. Dessutom kan tidigare infektioner återkomma.
- för att uppmärksamma om risken att patienter som använder Tyenne kan utveckla komplikationer av divertikulit som kan bli allvarliga om de inte behandlas.
- för att uppmärksamma om risken för allergisk reaktion.

- för att uppmärksamma om risken för att patienter som använder Tyenne kan utveckla allvarlig leverskada. Patienter kommer att monitoreras för leverfunktionstester. Patienter ska informera sin läkare omedelbart om de upplever tecken eller symtom på levertoxicitet inklusive trötthet, buksmärta och ikterus.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG, INJEKTIONSFLASKA (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tyenne 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-argenin, L-histidin, (S)-mjölksyra, natriumklorid, polysorbat 80, E507 (saltsyra) och/eller E524 (natriumhydroxid), vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

80 mg/4 ml

1 injektionsflaska à 4 ml

200 mg/10 ml

1 injektionsflaska à 10 ml

400 mg/20 ml

1 injektionsflaska à 20 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1754/001
EU/1/23/1754/003
EU/1/23/1754/005

13. TILLVERKNINGSSATS NUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG, INJEKTIONSFLASKA (MED BLUE BOX) - Multipelförpackning

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tyenne 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-argenin, L-histidin, (S)-mjölksyra, natriumklorid, polysorbat 80, E507 (saltsyra) och/eller E524 natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
80 mg/4 ml
Multipelförpackning: 4 (4 förpackningar om 1) injektionsflaskor à 4 ml

200 mg/10 ml
1 injektionsflaska med 10 ml
Multipelförpackning: 4 (4 förpackningar om 1) injektionsflaskor à 10 ml

400 mg/20 ml
1 vial med 20ml
Multipelförpackning: 4 (4 förpackningar om 1) injektionsflaskor à 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)

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1754/002

EU/1/23/1754/004

EU/1/23/1754/006

13. TILLVERKNINGSSATS NUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG INJEKTIONSFLASKA (UTAN BLUE BOX) - Multipelförpackning

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tyenne 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-arginin, L-histidin, (S)-mjölksyra, natriumklorid, polysorbat 80, E507 och/eller E524, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

80 mg/4 ml

1 injektionsflaska à 4 ml. Del av ett multipack, får inte säljas separat

200 mg/10 ml

1 injektionsflaska à 10 ml. Del av ett multipack, får inte säljas separat.

400 mg/20 ml

1 injektionsflaska à 20 ml. Del av ett multipack, får inte säljas separat.

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)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

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 SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG, FÖRFYLLED SPRUTA****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Tyenne 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 förfylld spruta innehåller 162 mg tocilizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-arginin, L-histidin, (S)-mjölksyra, natriumklorid, polysorbat 80, E507 och/eller E524, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

1 förfyllda spruta

4 förfyllda sprutor

12 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET 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.

En förfylld spruta kan förvaras i upp till 14 dagar vid högst 25°C.

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)**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1754/007

EU/1/23/1754/008

EU/1/23/1754/009

13. TILLVERKNINGSSATS NUMMER

Lot

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

Tyenne 162 mg

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
ETIKETT FÖR FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tyenne 162 mg injektionsvätska
tocilizumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

162 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG, FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA (MED BLÅ BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tyenne 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 förfylld injektionspenna innehåller 162 mg tocilizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-arginin, L-histidin, (S)-mjölksyra, natriumklorid, polysorbat 80, E507 och/eller E524, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

1 förfyllda injektionspenna

4 förfyllda injektionspennor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.

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.

Den förfyllda injektionspennan kan förvaras i upp till 14 dagar vid högst 25°C.

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)**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1754/010

EU/1/23/1754/011

13. TILLVERKNINGSSATS NUMMER

Lot

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

Tyenne 162 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG, FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA (MED BLUE BOX) -
Multipelförpackning****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tyenne 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 förfylld injektionspenna innehåller 162 mg tocilizumab

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-arginin, L-histidin, (S)-mjölksyra, natriumklorid, polysorbat 80, E507 och/eller E524, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Multipelförpackning: 12 (3 förpackningar om 4) förfyllda injektionspennor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

En förfylld injektionspenna kan förvaras i upp till 14 dagar vid högst 25°C.

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)**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1754/012

13. TILLVERKNINGSSATS NUMMER

Lot

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

Tyenne 162 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG, FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA (UTAN BLUE BOX) -
Multipelförpackning****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tyenne 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
tocilizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 förfylld injektionspenna innehåller 162 mg tocilizumab

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-arginin., L-histidin, (S)-mjölksyra, natriumklorid, polysorbat 80, E507 och/eller E524, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
4 förfyllda injektionspennor. Del av ett multipack, får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

En förfylld injektionspenna kan förvaras i upp till 14 dagar vid högst 25°C.

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)**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1754/012

13. TILLVERKNINGSSATS NUMMER

Lot

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

Tyenne 162 mg

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETS BETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tyenne 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
tocilizumab

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLNING

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

6. ÖVRIGT

s.c.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tyenne 162 mg injektionsvätska
tocilizumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

162 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Tyenne 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning tocilizumab

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

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Tyenne är och vad det används för

Tyenne innehåller den aktiva substansen tocilizumab, vilket är ett protein som framställts från särskilda immunceller (monoklonal antikropp), som hämmar effekten av ett särskilt protein (cytokin) som heter interleukin-6. Detta protein deltar i inflammatoriska processer i kroppen och genom att hämma proteinet kan inflammationen i din kropp minskas. Tyenne hjälper till att minska symtom som smärta och svullnad i dina leder och du kan få det lättare att utföra dina dagliga sysslor. Tyenne 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.

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

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

2. Vad du behöver veta innan du använder Tyenne

Använd inte Tyenne

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

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Tyenne.

- 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 kort- som långvarig eller om du ofta drabbas av infektion. **Kontakta genast läkare** om du känner dig dålig. Tyenne 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 Tyenne. Om symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktninskning, 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** (inflammade 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 Tyenne 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 Tyenne-behandling påbörjas, såvida inte akut behandling är nödvändig. Vissa typer av vacciner bör inte ges under behandling med Tyenne.
- Om du har **cancer**, tala med din läkare. Din läkare behöver bestämma om du då kan behandlas med Tyenne.

- 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 Tyenne.
- 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 Tyenne 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

Tyenne 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 Tyenne.

Andra läkemedel och Tyenne

Tala om för din läkare om du (eller ditt barn, om barnet är patienten) tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Tyenne 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 (såsom amlodipin), används för att behandla **högt blodtryck**
- teofyllin, används för att behandla **astma**
- warfarin eller fenprocumon, används som **blodförtunnande medel**
- fenytoin, används för att behandla **epilepsi**
- ciklosporin, används för att **hämna immunsystemet** i samband med organtransplantation
- benzodiazepiner (såsom temazepam), används för att **lindra oro**.

Angående vaccinationer, se avsnittet varningar och försiktighet ovan.

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

Graviditet och amning

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

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.

Tyenne innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 0,24 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per ml. Detta motsvarar 0,012% av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Tyenne späds i natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) eller 4,5 mg/ml (0,45%) lösning för infusion. Detta bör tas i beaktande för patienter som har ordinerats en saltfattig (natriumfattig) kost.

3. Hur du använder Tyenne

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

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

Patienter med CRS

Den vanliga dosen av Tyenne 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. Tyenne kan ges ensamt eller i kombination med kortikosteroider.

Patienter med covid-19

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

Om du får för stor mängd av Tyenne

Eftersom Tyenne 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 Tyenne

Eftersom Tyenne 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 Tyenne

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

Eventuella allvarliga biverkningar: tala genast med en läkare.

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

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

Tecken på allvarliga infektioner

- feber och frossa
- blåsor i mun eller hud
- magont

Tecken och symtom på levertoxicitet

Kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer

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

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

Mycket vanliga biverkningar:

Kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

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

Vanliga biverkningar:

Kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

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

Mindre vanliga biverkningar:

Kan förekomma hos upp till 1 av 100 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 [dödlig])
- 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 leverenzymmer.

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, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även 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 Tyenne ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatumet som anges på kartongen. 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.
En injektionsflaska med 4 ml innehåller 80 mg tocilizumab (20 mg/ml).
En injektionsflaska med 10 ml innehåller 200 mg tocilizumab (20 mg/ml).
En injektionsflaska med 20 ml innehåller 400 mg tocilizumab (20 mg/ml).
- Övriga innehållsämnen är L-arginin, L-histidin, (S)-mjölksyra, natriumklorid, polysorbat 80, saltsyra (E 507) och/eller natriumhydroxid (E 524), vatten för injektionsvätskor.

Angående natrium, se avsnitt 2 "Tyenne innehåller natrium".

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tyenne är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning. Koncentratet är en klar och färglös till svagt gul lösning.

Tyenne tillhandahålls som injektionsflaskor innehållande 4 ml, 10 ml och 20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska och flerförpackning innehållande 4 (4 förpackningar med 1) injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Österrike

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Instruktioner för spädning innan administrering

Parenterala läkemedel skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar före administrering. Endast lösningar som är klar och färglös till svagt gula och fria från synliga partiklar ska spädas. Använd en steril nål och spruta vid beredning av Tyenne.

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 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) för injektion från en 100 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym Tyenne koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av Tyenne 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 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) för injektion från en 100 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym Tyenne koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av Tyenne 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 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) för injektion från en 50 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym Tyenne koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av Tyenne 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 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) för injektion från en 50 ml infusionspåse. Volymen ska motsvara den volym Tyenne koncentrat som krävs till patientens dos. Mängden koncentrat av Tyenne 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.

Tyenne är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Bipacksedel: Information till användaren

Tyenne 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta tocilizumab

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

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, 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 speciellt **patientkort** med viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till innan och under behandling med Tyenne.

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Tyenne är och vad det används för

Tyenne 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. Tyenne 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.

Tyenne 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. Tyenne har visats bromsa skador på brosk och skelett i lederna som orsakas av sjukdomen, och kan därför förbättra förmågan att genomföra vanliga dagliga aktiviteter.

Tyenne 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 Tyenne 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 (trötthet) och smärta i käken. Effekter kan inkludera stroke eller blindhet.

Tyenne 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 Tyenne 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.

Tyenne 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.

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

2. Vad du behöver veta innan du använder Tyenne

Använd inte Tyenne

- 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 Tyenne.

Varningar och försiktighet

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

- 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 symtom på en allergisk reaktion efter att du tagit Tyenne, 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. Tyenne 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 läkare kommer att kontrollera eventuella tecken och symtom på tuberkulos innan du påbörjar behandling med Tyenne. 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** (inflammerade fickbildningar på tarmen), 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 Tyenne 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 Tyenne-behandling påbörjas. Vissa typer av vacciner bör inte ges under behandling med Tyenne.
- Om du har **cancer**, tala med din läkare. Din läkare behöver bestämma om du då kan behandlas med Tyenne.
- 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 Tyenne.
- 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 Tyenne, 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

Tyenne förfylld spruta rekommenderas inte till barn yngre än 1 år.

Tyenne får inte ges till barn med sJIA (systemiskjuvenil idiopatisk artrit) 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 Tyenne.

Andra läkemedel och Tyenne

Tala om för läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel. Tyenne kan påverka det sätt som vissa läkemedel verkar på och dosen av dina läkemedel kan behöva justeras. **Tala om för din läkare** om du använder läkemedel som innehåller någon av följande aktiva substanser:

- metylprednisolon, dexametason, används för att minska inflammation
- simvastatin eller atorvastatin, används för att minska kolesterolnivåer
- kalciumantagonist (såsom amlodipin), används för att behandla högt blodtryck
- teofyllin, används för att behandla astma
- warfarin eller fenprocumon, används som blodförtunnande medel
- fenytoin, används för att behandla epilepsi
- ciklosporin, används för att hämma immunsystemet i samband med organtransplantation
- benzodiazepiner (såsom temazepam), används för att lindra oro.

Angående vaccinationer, se avsnittet varningar och försiktighet ovan.

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

Graviditet och amning

Tyenne skall ej 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 Tyenne, och tala med din läkare. Gör ett uppehåll på minst 3 månader efter din sista behandling innan du börjar amma. Det är okänt om Tyenne 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.

Tyenne innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 0,9ml dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Tyenne

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.

Vuxna med RA eller GCA

Den rekommenderade dosen för vuxna med RA (reumatoid artrit) eller GCA (jättecells artrit) 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 Tyenne 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 Tyenne 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.**

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

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 Tyenne

Eftersom Tyenne 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 glömmmer en dos, det är mycket viktigt att använda Tyenne 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 med mer än 7 dagar efter planerad dosering eller inte är säker på när du ska injicera Tyenne, ring din läkare eller tala med apotekspersonal.

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

Det är mycket viktigt att använda Tyenne 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 Tyenne, ring läkaren eller tala med apotekspersonal.

Om du slutar att använda Tyenne

Du bör inte sluta använda Tyenne 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 Tyenne orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Biverkningar kan uppstå upp till åtminstone 3 månader efter din senaste dos med Tyenne.

Eventuella allvarliga biverkningar: tala genast med en läkare.

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.

Om du upplever något av detta, tala med din läkare **omedelbart**.

Tecken på allvarliga infektioner:

- feber och frossa
- blåsor i mun eller hud
- magont

Tecken och symtom på levertoxicitet

Kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer

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

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

Mycket vanliga biverkningar:

Kan förekomma hos fler än 1 av 10 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 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 [dödlig])
- 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

Ytterligare 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 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 Tyenne ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatumet som anges på den förfyllda sprutans etikett och kartong (EXP eller Utg. dat.). Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

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

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

En förfylld spruta kan förvaras vid högst 25°C i en period upp till 14 dagar. Den förfyllda sprutan måste skyddas mot ljus och ska kasseras om den inte används inom 14 dagar.

Använd inte detta läkemedel om det är grumligt eller innehåller partiklar, om lösningen har någon annan färg än klar till svagt gul eller om någon del av den förfyllda sprutan verkar vara skadad.

Sprutan får inte skakas.

Efter att locket avlägsnas måste Tyenne injiceras direkt för att förhindra att läkemedlet torkar och blockerar nålen. Om den förfyllda sprutan inte används direkt 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.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Tyenne innehåller

Den aktiva substansen är tocilizumab.

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

Övriga innehållsämnen är L- arginin, L- histidin, (S)-mjölksyra, natriumklorid, polysorbit 80, väteklorid (E 507) och/eller natriumhydroxid (E 524), vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tyenne är en injektionsvätska, lösning. Lösningen är klar och färglös till svagt gul.

Tyenne tillhandahålls som en 0,9 ml förfylld spruta innehållandes 162 mg tocilizumab injektionsvätska, lösning.

Varje förpackning innehåller 1, 4 eller 12 förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Österrike

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Användarinstruktioner

Läs igenom dessa användarinstruktioner före användning av Tyenne förfylld injektionspruta och vid varje gång du får ett förnyat recept.

Viktig information

- Läs bipacksedeln som följer med din Tyenne förfyllda injektionsspruta innan användning för viktig information som du behöver veta innan du använder den.
- Innan du använder din förfyllda injektionsspruta första gången, säkerställ att din vårdgivare visar dig hur du använder denna på rätt sätt. Observera att sprutan kommer i ett öppet plasttråg.
- Personer som är blinda eller har synnedsättning ska inte använda Tyenne förfylld spruta utan hjälp från en person som är tränad att använda Tyenne förfylld spruta.
- Tala med din läkare om du har några frågor eller funderingar.

Förvaring av Tyenne förfyllda injektionsspruta

- Förvara den förfyllda injektionssprutan i ytterkartongen i kylskåp vid 2-8 °C.
- Förvara den förfyllda injektionssprutan i ytterkartongen för att skydda från ljus.
- Förvara den förfyllda injektionssprutan utom syn- och räckhåll för barn.

Tyenne **får inte** frysas.

Använd inte Tyenne förfylld injektionsspruta som har varit fryst eller lämnats i direkt solljus då det kan vara ohälsosamt.

Användning av Tyenne förfylld injektionsspruta

- Injicera alltid Tyenne enligt den teknik som din läkare lärt dig.
- **Tyenne** förfylld injektionsspruta är endast till för engångsbruk.

Dela inte din förfyllda injektionsspruta med någon annan. Det kan orsaka att du får en infektion eller ger någon en infektion.

- Tyenne förfylld injektionsspruta har ett genomskinligt nålskydd som täcker nålen efter att injektionen är klar.

Använd inte den förfyllda sprutan om kartongen är öppen eller skadad.

Använd inte den förfyllda injektionssprutan om den har tappats på en hård yta.

Den förfyllda sprutan kan vara trasig även om du inte kan se en skada.

Ta inte bort nålhåttan på den förfyllda injektionssprutan förrän du är redo att injicera Tyenne.

Försök inte att återanvända den förfyllda sprutan eftersom det kan leda till en infektion.

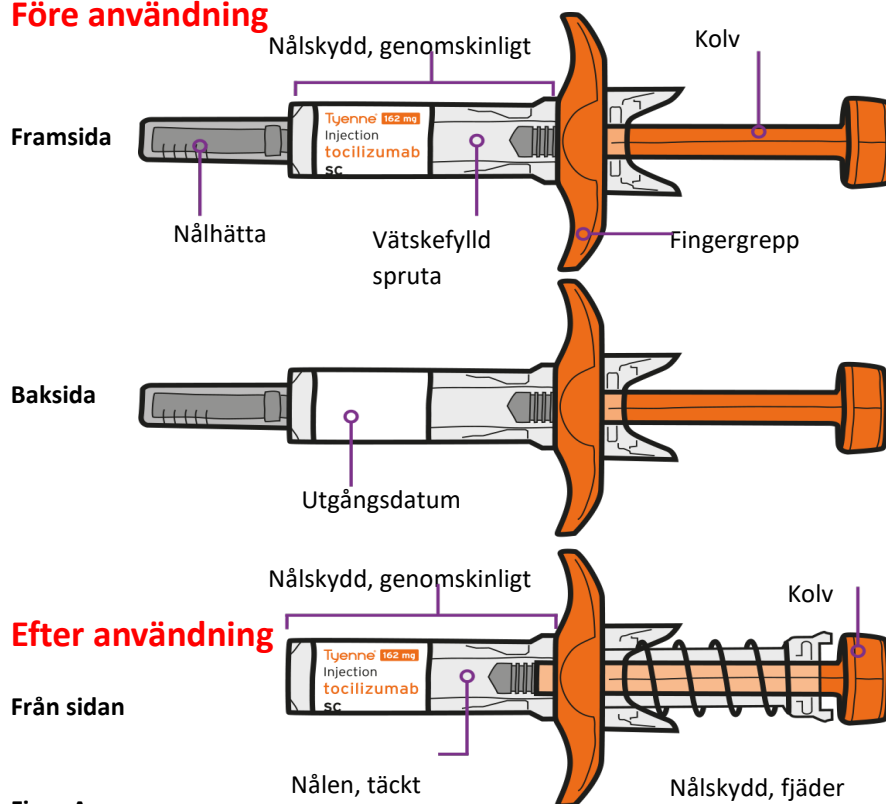
Resa med Tyenne förfylld injektionsspruta

- Om det behövs, till exempel vid resa, kan Tyenne förfylld spruta förvaras i rumstemperatur mellan 20 °C och 25 °C i upp till 14 dagar.
- Kasta (kassera) Tyenne som har förvarats i rumstemperatur mellan 20 °C och 25 °C och inte använts inom 14 dagar.

- När du reser på ett flygplan, kontrollera alltid med ditt flygbolag och din läkare gällande att ta med dig injektionsläkemedel. Ha alltid Tyenne i ditt handbagage eftersom flygplanets bagageutrymme kan vara mycket kallt och Tyenne kan frysa.

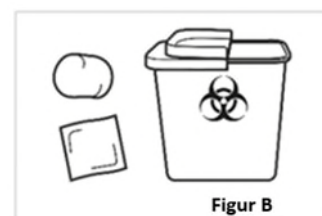
Din Tyenne förfyllda spruta

Före användning



Figur A

Försök inte aktivera det genomskinliga nålskyddet innan du injicerar.



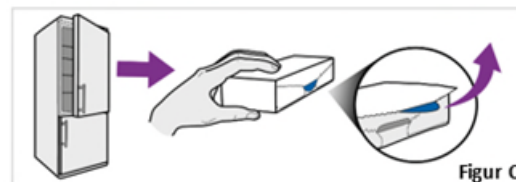
Figur B

Steg 1. Förberedelse inför din injektion

1.1 Förbered en ren och plan yta, såsom ett bord eller en bänkskiva som är välbelyst.

1.2 Material som behövs (se **Figur B**)

- 1 spritsudd för rengöring av injektionsstället innan injektion
- 1 steril bomullstuss eller kompress, gasväv att använda efter injektionen
- 1 sticksäker behållare för säkert bortskaffande av nålhätta och använd spruta (se **steg 7, Hur du kastar din förfyllda injektionsspruta**)



Figur C

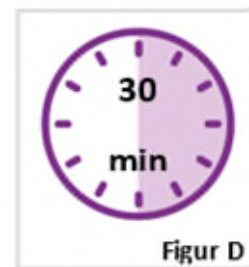
1.3 Ta ut Tyenne förpackningen ur kylskåpet och öppna den (**figur C**).

1.4 Ta ur plastråget med Tyenne från kartongen:

- Placera plastråget med den förfyllda sprutan på en ren plan yta.

1.5 Låt den förfyllda sprutan i plastråget vara i rumstemperatur i minst 30 minuter före användning så att läkemedlet i den förfyllda sprutan får rumstemperatur (se **figur D**).

Att injicera kallt läkemedel kan göra att din injektion känns obehaglig och det kan göra det svårare att trycka in kolven.



Värm inte på något annat sätt, som i mikrovågsugn, att sätta sprutan i varmt vatten eller direkt solljus.

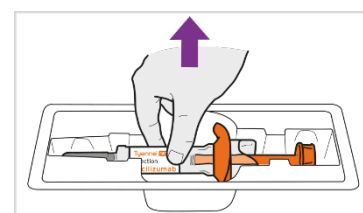
Ta inte bort det nålhättan när du låter Tyenne förfylld spruta nå rumstemperatur.

- 1.6 Förbered och kontrollera dina tidigare dokumenterade injektionsställen. Detta kommer att hjälpa dig att välja lämpligt injektionsställe för denna injektion (se **Steg 8 "Anteckna din injektion"**).



STEG 2: Tvätta händerna

- 2.1 Tvätta händerna väl med tvål och vatten och torka dem sedan med en ren handduk (se **figur E**).



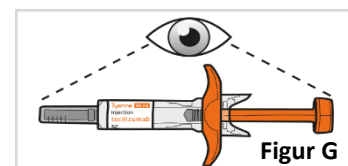
STEG 3: Kontrollera sprutan

Ta bort Tyenne förfylld spruta från plasttråget

- Placera två fingrar på vardera sidan, mitt på det genomskinliga nålskyddet.
- Dra den förfyllda sprutan rakt upp och ut ur tråget (**Figur F**).

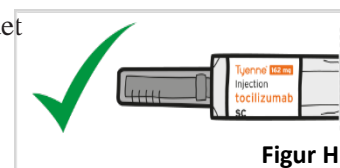
Figur F

Ta inte upp den förfyllda sprutan i kolven eller nålhättan. Om du gör det kan det skada den förfyllda sprutan eller aktivera det genomskinliga nålskyddet.



- 3.1 Kontrollera den förfyllda sprutan för att säkerställa att:

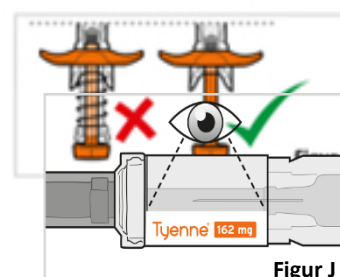
- Den förfyllda sprutan, det genomskinliga nålskyddet och nålhättan inte är spruckna eller skadade (**Figur G**).
- Nålhättan sitter ordentligt fast (**Figur H**).
- Fjärdern för nålskyddet inte är utdragen (**Figur I**).



Använd inte sprutan om den visar några tecken på skada. Om den är skadad, kontakta din läkare eller apotekspersonal omedelbart och kasta sprutan i en sticksäker behållare (se **steg 7 "Kasta sprutan"**).

- 3.2 Kontrollera vätskan genom det genomskinliga fönstret på sprutan för att säkerställa att:

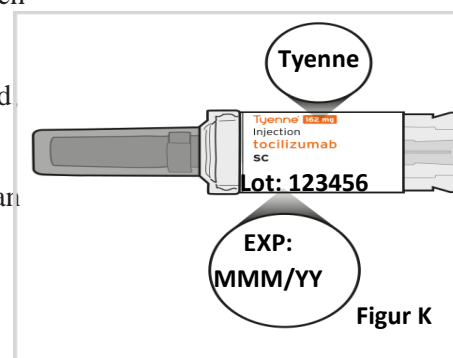
- Vätskan är klar och färglös till svagtgul och fri från partiklar och flagor (**Figur J**).



Använd inte den förfyllda sprutan om vätskan är grumlig, missfärgad innehåller partiklar eller flagor eller visar tecken på skada. Om vätskan är grumlig, missfärgad, innehåller partiklar eller flagor, kontakta din läkare eller apotekspersonal omedelbart och kasta sprutan i en sticksäker behållare (se **Steg 7 "Kasta sprutan"**).

- 3.3 Kontrollera etiketten på den förfyllda sprutan för att säkerställa att:

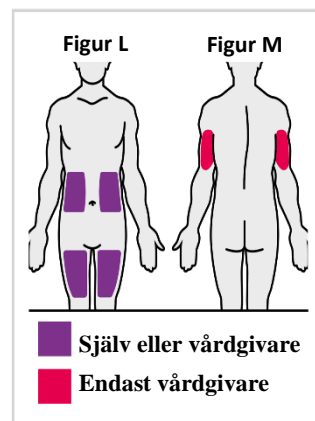
- Namnet på den förfyllda sprutan är Tyenne (**Figur K**).
- Utgångsdatumet (EXP:) på den förfyllda sprutan har inte passerat (**Figur K**).



Använd inte den förfyllda sprutan om:

- Namnet på den förfyllda sprutan är inte Tyenne.
- Utgångsdatumet på den förfyllda sprutan har passerat.

Om det inte står Tyenne på etiketten eller om utgångsdatumet har passerat, kontakta din läkare eller apotekspersonal omedelbart och kasta den förfyllda sprutan i en sticksäker behållare (se **Steg 7 "Kasta din spruta"**).



Steg 4: Välj ett injektionsställe

4.1 Välj ett injektionsställe (**figur L**):

- Framsidan av dina lår eller
- Buken, förutom inom 5 cm runt naveln
- Om du injicerar någon annan kan du använda det yttre området på överarmen (**figur M**).

Försök inte använda överarmsområdet själv. Injicera endast på de visade platserna.

4.2 Välj ett annat ställe för varje injektion (minst 3 cm från området du senast injicerade i) för att minska rodnad, irritation eller andra hudproblem.

Injicera inte i hud som är öm, har blåmärken, är röd, hård, eller där du har hudbristningar, ärr, leverfläckar eller tatueringar.

Om du har psoriasis, **injicera inte** i några påverkade områden eller röda, tjocka, upphöjda eller fjällande fläckar.

STEG 5: Rengör injektionsstället

5.1 Torka av huden där du vill injicera med en spritsudd i en cirkulär rörelse för att rengöra den (**figur N**). Låt huden torka innan injektionen.

Blås inte på eller rör inte området efter rengöring.

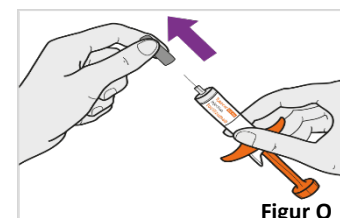


STEG 6: Ge injektionen

6.1 Ta bort nålhättan

- Håll den förfyllda sprutan i det genomskinliga nålskyddet i ena handen (**figur O**).
- Använd din andra hand för att ta bort nålhättan genom att dra det rakt av (**figur O**).

Håll inte i kolven medan du tar bort nålhättan.



Om du inte kan ta bort nålhättan bör du be en vårdgivare om hjälp eller kontakta din läkare.

- Kasta bort nålhättan i sticksäker behållare.

Du kan se droppar av vätska vid nålspetsen. Detta är normalt och påverkar inte din dos.

Rör inte nålen eller låt den inte röra någon yta efter att nålhättan har avlägsnats. Detta kan orsaka ett oavsiktligt nålstick.

6.2 Nyp ihop huden

Med din lediga hand, nyp försiktigt runt området där du planerar att injicera (utan att klämma eller röra det rengjorda området) och håll det stadigt för att undvika att injicera i muskler (**figur P**). Injektion i muskler kan göra att injektionen känns obekvämlig.

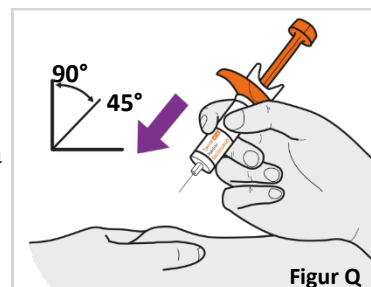


6.3 Sätt in nålen

Håll den förfyllda sprutan som en penna.

- Med en snabb, kort rörelse, för in nålen hela vägen in i den klämda huden i en vinkel mellan 45° och 90° (**figur Q**). Ge injektionen i den vinkel som din läkare instruerat dig att använda.

Det är viktigt att använda rätt vinkel för att säkerställa att medicinen ges under huden (in i fettvävnaden), annars så kan injektionen vara smärtsam och läkemedlet kanske inte fungerar.



6.4 Injicera

- Använd tummen för att försiktigt trycka kolven hela vägen ner (**figur R**).
- Fortsätt att trycka ned kolven för att ge hela dosen tills du inte kan trycka mer (**figur S**).

Dra inte ut nålen ur huden när kolven är nedtryckt hela vägen.

6.5 Avsluta injektionen

- Håll sprutan stadigt utan att flytta den, i samma vinkel som den satts in.
- Släpp långsamt tummen från kolven. Kolven kommer att röra sig uppåt. Säkerhetsanordningen tar bort nålen från huden och täcker nålen (**figur T**).
- Släpp den nypta huden .

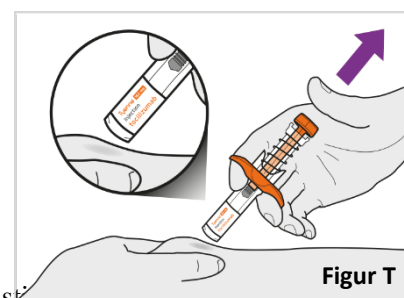
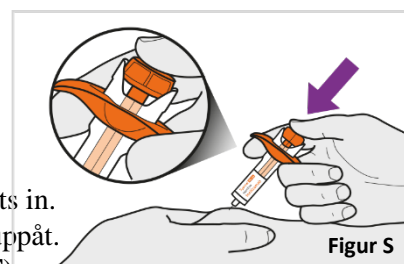
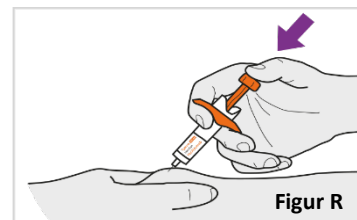
Viktigt: Ring din läkare omedelbart om:

- Det genomskinliga nålskyddet inte täcker nålen efter injektion.

Att injicera en felaktig mängd läkemedel kan påverka din behandling.

Återanvänd inte en spruta även om hela läkemedlet inte har injicerats.

Försök inte sätta tillbaka nålhättan på nålen eftersom det kan leda till nåls-



6.6 Efter injektion

Om det finns blod eller vätska på injektionsstället, tryck försiktigt en bomullstuss eller kompress på huden (**Figur U**). Du kan använda ett självhäftande bandage om det behövs.

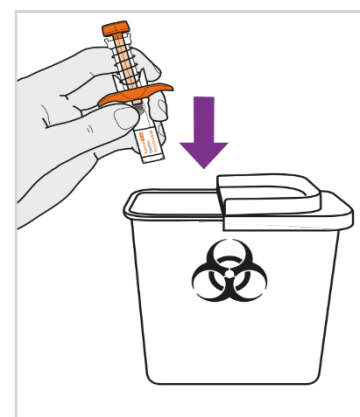
Gnugga inte injektionsstället.

STEG 7: Släng din förfyllda spruta

7.1 Lägg din använda förfyllda spruta i en sticksäker behållare omedelbart efter användning (se **figur V**).

Om du inte har en sticksäker behållare kan du använda en hushållsbehållare som är:

- tillverkad av kraftig plast,
- kan stängas med ett tättslutande, stickskyddande lock, så att vassa föremål inte kan komma ut,
- upprätt och stabil under användning,
- läckageskyddande, och
- korrekt märkt för att varna för farligt avfall inuti hushållsbehållaren.



När din sticksäkra behållare nästan är full, måste du följa dina lokala riktlinjer för det korrekta sättet att kassera din sticksäkra behållare.

Kasta inte (släng) använda sprutor i ditt hushållsavfall.

Släng inte din sticksäkra behållare i ditt hushållsavfall om inte dina lokala riktlinjer tillåter detta.

Återvinn inte din sticksäkra behållare .

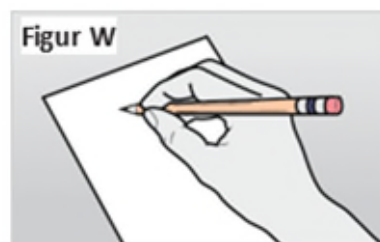
Förvara Tyenne förfyllda sprutor och den sticksäkra behållaren utom räckhåll för barn.

STEG 8: Dokumentera din injektion

- 8.1 För att hjälpa dig komma ihåg när och var du ska ge din nästa injektion, skriv datum, tid och specifik del av din kropp där du injicerade dig själv. (**figur W**).

Det kan också vara bra att skriva några frågor eller funderingar om injektionen, så att du kan fråga din läkare.

Om du har frågor eller funderingar om din Tyenne förfyllda spruta, kontakta din läkare som är bekant med Tyenne.



Bipacksedel: Information till användaren

Tyenne 162 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna tocilizumab

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

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, 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 speciellt **patientkort** med viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till innan och under behandling med Tyenne.

I denna bipacksedel finns information om följande

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

1. Vad Tyenne är och vad det används för

Tyenne 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. Tyenne 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.

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

Tyenne 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 Tyenne 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 (trötthet) och smärta i käken. Effekter kan inkludera stroke eller blindhet.

Tyenne 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 Tyenne 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.

Tyenne 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.

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

2. Vad du behöver veta innan du använder Tyenne

Använd inte Tyenne

- 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 Tyenne.

Varningar och försiktighet

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

- 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 symtom på en allergisk reaktion efter att du tagit Tyenne, 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. Tyenne 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 läkare kommer att kontrollera eventuella tecken och symtom på tuberkulos innan du påbörjar behandling med Tyenne. 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** (inflammerade fickbildningar på tarmen), 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 Tyenne 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 Tyenne-behandling påbörjas. Vissa typer av vacciner bör inte ges under behandling med Tyenne.
- Om du har **cancer**, tala med din läkare. Din läkare behöver bestämma om du då kan behandlas med Tyenne.
- 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 Tyenne.
- 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 Tyenne, för att fastställa att du inte har för lågt antal vita blodkroppar eller blodplättar eller för höga nivåer av leverenzym i blodet.

Barn och ungdomar

Tyenne förfylld injektionspenna rekommenderas inte till barn under 12 års ålder. Tyenne får inte ges till barn med sJIA (systemisk juvenil idiopatisk artrit) 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 Tyenne.

Andra läkemedel och Tyenne

Tala om för läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel. Tyenne kan påverka det sätt som vissa läkemedel verkar på och dosen av dina läkemedel kan behöva justeras. **Tala om för din läkare** om du använder läkemedel som innehåller någon av följande aktiva substanser:

- metylprednisolon, dexametason, används för att minska inflammation
- simvastatin eller atorvastatin, används för att minska kolesterolnivåer
- kalciumantagonist (såsom 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 (såsom temazepam), används för att lindra oro.

Angående vaccinationer, se avsnittet varningar och försiktighet ovan.

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

Graviditet och amning

Tyenne skall ej 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 Tyenne, och tala med din läkare. Gör ett uppehåll på minst 3 månader efter din sista behandling innan du börjar amma. Det är okänt om Tyenne 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.

Tyenne innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 0,9ml dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt"

3. Hur du använder Tyenne

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.

Vuxna med RA eller GCA

Den rekommenderade dosen för RA (reumatoid artrit) eller GCA (jättecellsarterit) för alla vuxna är 162 mg (innehållet i 1 förfylld injektionspenna) givet en gång i veckan.

Barn och ungdomar med sJIA (12 år eller äldre)

Den vanliga dosen av Tyenne 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.

Barn och ungdomar med pJIA (12 år eller äldre)

Den vanliga dosen av Tyenne beror på patientens vikt.

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

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

Tala med din läkare om du har några frågor om att själv injicera Tyenne 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 Tyenne

Eftersom Tyenne 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 ett barn eller ungdom med sJIA missar eller glömmer en dos

Det är mycket viktigt att använda Tyenne 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 dagar, 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 dagar eller inte är säker på när du ska injicera Tyenne, ring din läkare eller tala med apotekspersonal.

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

Det är mycket viktigt att använda Tyenne 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 Tyenne, ring läkaren eller tala med apotekspersonal.

Om du slutar att använda Tyenne

Du bör inte sluta använda Tyenne 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 Tyenne orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Biverkningar kan uppstå upp till åtminstone 3 månader efter din senaste dos med Tyenne.

Eventuella allvarliga biverkningar: tala genast med en läkare.

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.

Om du upplever något av detta, tala med din läkare **omedelbart**.

Tecken på allvarliga infektioner:

- feber och frossa
- blåsor i mun eller hud
- magont

Tecken och symtom på levertoxicitet

Kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer

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

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

Mycket vanliga biverkningar:

Kan förekomma hos fler än 1 av 10 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 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 [dödlig])
- 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

Ytterligare 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 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 Tyenne ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatumet som anges på den förfyllda injektionspennans etikett och kartong (EXP eller Utg. dat.). Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

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

Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

En förfylld injektionspenna kan förvaras vid högst 25°C i en period upp till 14 dagar. Den förfyllda injektionspennan måste skyddas mot ljus och ska kasseras om den inte används inom 14 dagar.

Använd inte detta läkemedel om det är grumligt eller innehåller partiklar, om lösningen har någon annan färg än klar till svagt gul eller om någon del av den förfyllda injektionspennan verkar vara skadad.

Injektionspennan får inte skakas. Efter att locket avlägsnas måste Tyenne börja injiceras direkt för att förhindra att läkemedlet torkar och blockerar nålen. Om den förfyllda injektionspennan inte används inom direkt efter att locket har avlägsnats måste du kassera den i en sticksäker behållare och använda en ny förfylld injektionspenna.

Om den orangefärgade kolvstången 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.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Tyenne innehåller

- Den aktiva substansen är tocilizumab.
Varje förfylld injektionspenna innehåller 162 mg tocilizumab i 0,9 ml.
- Övriga innehållsämnen är L- arginin, L-histidin, (S)-mjölksyra, natriumklorid, polysorbit 80, väteklorid (E 507) och/eller natriumhydroxid (E 524), vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tyenne är en injektionsvätska, lösning. Lösningen är klar och färglös till svagt gul.

Tyenne tillhandahålls som en 0,9 ml förfylld injektionspenna innehållande 162 mg tocilizumab injektionsvätska, lösning.

Varje förpackning innehåller 1 eller 4 förfyllda injektionspennor med en flerförpackning innehållande 12 (3 förpackningar om 4) förfyllda injektionspennor. **Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.**

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Österrike

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Användarinstruktioner

Läs noggrant igenom dessa användarinstruktioner före användning av Tyenne förfylld injektionspenna.

Läs igenom och följ dessa användarinstruktioner som medföljer din Tyenne förfyllda injektionspenna innan användning och vid varje gång du får ett förnyat recept. Det kan finnas ny information. Denna information ersätter inte att prata med läkare kring din sjukdom eller behandling.

Kontakta läkare om du har några frågor kring hur du använder din Tyenne förfylld injektionspenna.

Viktig information

- Läs bipacksedeln som följer med din förfyllda injektionspenna innan användning för viktig information som du behöver veta innan du använder den.
- Innan du använder din förfyllda injektionspenna första gången, säkerställ att din vårdgivare visar dig hur du använder denna på rätt sätt.
- Du får **inte** ta isär Tyenne förfylld injektionspenna.
- Injicera Tyenne såsom läkaren har lärt dig

Användning av Tyenne förfylld injektionspenna

- Den förfyllda injektionspennan är för att injicera själv eller med hjälp från vårdgivare.
- Den förfyllda injektionspennan är till för hemmabruk.
- **Vid injektion av Tyenne kan barn injicera själva om både läkare och vårdgivare anser det lämpligt.**
- **Återanvänd inte** den förfyllda injektionspennan. Den förfyllda injektionspennan är endast till för engångsbruk.
- **Dela inte** din förfyllda injektionspenna med någon annan. Det kan orsaka att du får en infektion eller ger någon en infektion.
- **Ta inte bort** det genomskinliga locket på den förfyllda injektionspennan förrän du är redo att injicera.
- **Använd inte** den förfyllda injektionspennan om den har tecken på skada eller att den har tappats.

Förvaring av Tyenne förfyllda injektionspennor

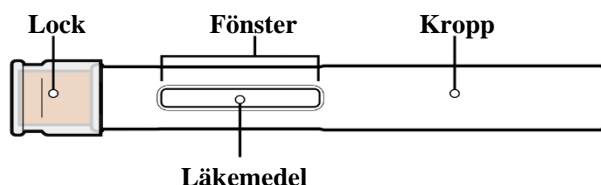
- Förvara Tyenne i kylskåp vid 2 °C - 8 °C.
- Förvara alltid de förfyllda injektionspennorna i ytterkartongen för att skydda från ljus.
- **Får inte** frysas. Om Tyenne har frusit ska den kasseras i en sticksäker behållare.
- Förvara Tyenne utom exponering från värme eller direkt solljus.
- Förvara den förfyllda injektionspennan utom syn- och räckhåll för barn.
- Tyenne kan förvaras i rumstemperatur mellan 20 °C till 25 °C i ytterkartongen den levererats i upp till 14 dagar
- Kasta (kassera) Tyenne i en sticksäker behållare om den har förvarats utanför kylskåpet i mer än 14 dagar. När den en gång förvarats i rumstemperatur ska den ej läggas tillbaka i kylskåpet.

Resa med Tyenne förfylld injektionspenna

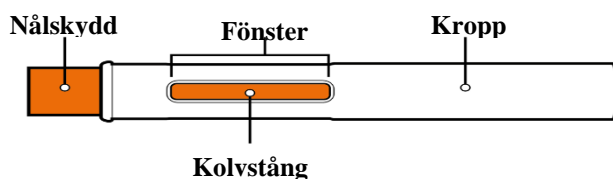
- När du flyger, kontrollera alltid med flygbolag och läkare gällande att ta med dig injektionsläkemedel. Tyenne ska alltid vara med i handbagaget eftersom incheckat bagage kan bli väldigt kallt och Tyenne kan frysa.

Din förfyllda injektionspenna med Tyenne

Före användning



Efter Användning

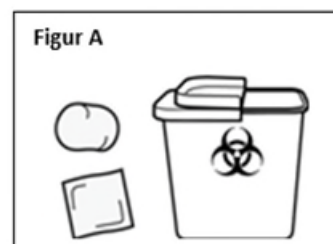


Steg 1. Förberedelse inför din injektion

1.1 Förbered en ren och plan yta, såsom ett bord eller bänkskiva som är välbelyst.

1.2 Samla ihop följande material (ej inkluderad) (se **Figur A**)

- En steril bomullstuss eller kompress, gasväv
- En spritsudd
- En sticksäker behållare (se **Steg 8, Hur du kastar din förfyllda injektionspenna**)

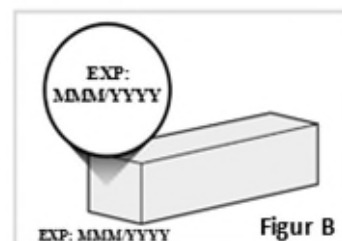


1.3 Ta ut förpackningen som innehåller injektionspennan ur kylskåpet.

Förvara inte din förfyllda injektionspenna utanför kylskåp i mer än 14 dagar utan att användas.

1.4 Kontrollera utgångsdatum på förpackningen och säkerställ att datumet inte har passerats (se **Figur B**).

Använd inte injektionspennan om utgångsdatum har passerat.



1.5 Ta bort den förseglade tråget från kartongen. Kontrollera det förseglade tråget för tecken på skada och se till att utgångsdatumet på förpackningen inte har passerat

Använd inte den förfyllda injektionspennan om utgångsdatumet har passerat, eftersom det inte är säkert.

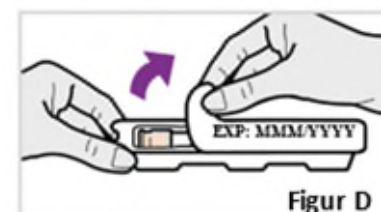
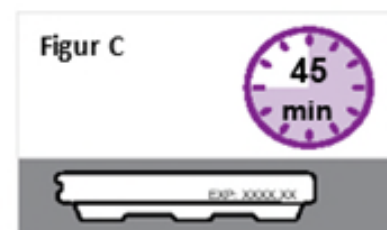
Använd inte injektionspennan om tråget ser **skadat** ut eller om det ser ut som att förpackningen redan **öppnats**.

1.6 Låt det förseglade tråget ligga på den förberedda ytan i 45 minuter före användning så att läkemedlet i den förfyllda penna får rumstemperatur (se **figur C**).

Obs: Att inte göra det kan göra att din injektion känns obehaglig och det kan ta längre tid att injicera.

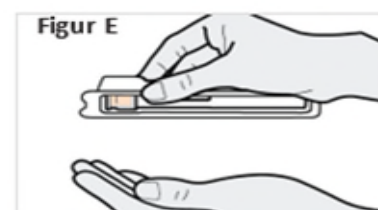
Värm inte på något annat sätt, som i mikrovågsugn, varmt vatten eller direkt solljus.

Förvara Tyenne utom räckhåll för barn.



1.7 Dra av förseglingen från tråget (se **figur D**) och vänd på tråget för att få ur den förfyllda injektionspennan för engångsbruk (se **figur E**).

Ta inte bort det genomskinliga locket på den förfyllda penna förrän du är redo att injicera för att undvika skada.



Steg 2: Kontrollera din förfyllda penna

2.1 Kontrollera den förfyllda pennen för att säkerställa att den inte är sprucken eller skadad (se **figur F**).
Använd inte om den förfyllda pennen visar tecken på skada eller om den har tappats.

2.2 Kontrollera etiketten på den förfyllda pennen för att säkerställa att:

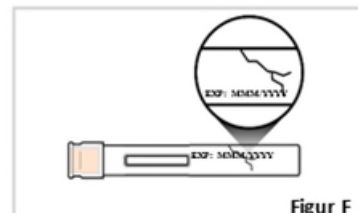
- Namnet på den förfyllda pennen är **Tyenne**
- Utgångsdatumet (EXP) på den förfyllda injektionspennen har inte passerat (se **figur G**).

Använd inte den förfyllda pennen om namnet på etiketten inte är Tyenne eller om utgångsdatumet på etiketten har passerat.

2.3 Kontrollera läkemedlet i visningsfönstret. Se till att den är **klar och färglös till svagt gul** och inte innehåller flagor eller partiklar (se **figur H**).

Obs: Luftbubblor i läkemedlet är normalt.

Injicera inte om vätskan är grumlig, missfärgad eller innehåller klumpar eller partiklar eftersom den kanske inte är säker att använda.



Figur F

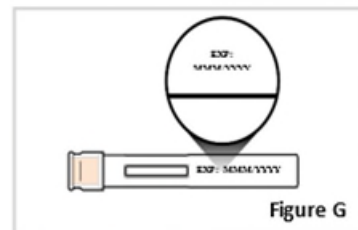
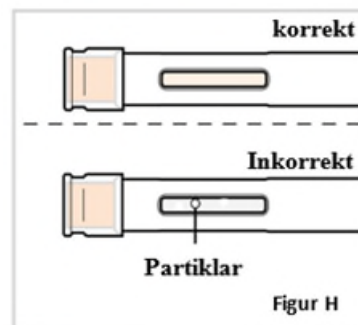


Figure G



Figur H

Steg 3: Tvätta händerna

3.1 Tvätta händerna väl med tvål och vatten och torka dem sedan med en ren handduk (se **figur I**).



Figur I

Steg 4: Välj ett injektionsställe

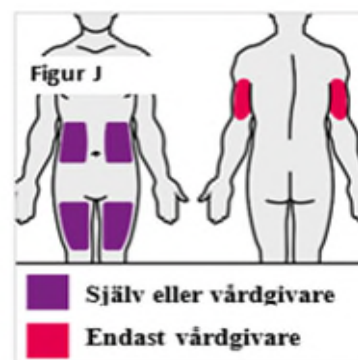
4.1 Om du ger dig själv injektionen kan du använda:

- Framsidan av ditt övre lår
- Buken, utom inom 5 cm runt naveln
- Om en vårdgivare ger injektionen kan de använda det yttre området på överarmen (se **figur J**).

Obs: Välj ett annat ställe för varje injektion för att minska rodnad, irritation eller andra hudproblem.

Injicera inte i hud som är öm, har blåmärken, är röd, hård, fjällande eller har skador, leverfläckar, ärr eller hudbristningar eller tatueringar.

Använd inte den förfyllda pennen genom kläderna.



Figur J

■ Själv eller vårdgivare
■ Endast vårdgivare

Steg 5: Rengör injektionsstället

5.1 Torka av huden där du vill injicera med en spritsudd för att rengöra den (se **figur K**). Låt huden torka.

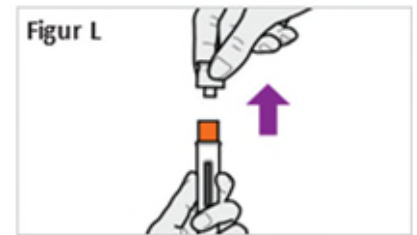
Blås inte på eller rör inte området efter rengöring.



Figur K

Steg 6: Ge injektionen

- 6.1** När du är redo att injicera, håll den förfyllda injektionspennan i ena handen med det genomskinliga locket ovanpå, pekande rakt uppåt. Använd din andra hand och dra det genomskinliga locket rakt av utan att vrida (se **figur L**).

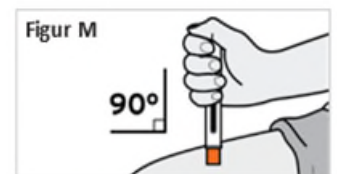


Obs: Använd den förfyllda penna direkt efter att du tagit bort locket för att undvika kontaminering.

Försök inte vid något tillfälle att få tillbaka nålen, inte ens i slutet av injektionen.

Rör inte vid nålskyddet (den orangea delen som finns på spetsen av den förfyllda penna) eftersom det kan orsaka ett nålstick av misstag.

- 6.2** Kasta bort den genomskinliga locket.
- 6.3** Vänd den förfyllda penna så att det orangea nålskyddet pekar nedåt.
- 6.4** Placera din hand på den förfyllda penna så att du kan se fönstret.
- 6.5** Placera den förfyllda penna mot huden i en 90-graders (rak) vinkel (se **figur M**).



Obs: För att vara säker på att du injicerar under huden (i fettvävnad), håll inte den förfyllda penna i en vinkel.

Obs: Du behöver inte nypa huden.

För att vara säker på att du injicerar hela dosen, läs alla steg från 6.6 till 6.9 innan du börjar:

- 6.6** I en enda rörelse, tryck den förfyllda penna stadigt mot huden tills du hör ett **första klick**. Den orangefärgade kolvstången kommer att röra sig genom fönstret under injektionen (detta betyder att injektionen har börjat) (se **figur N**).



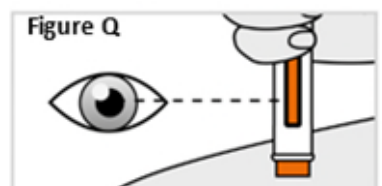
- 6.7** VÄNTA och håll den förfyllda penna på plats tills du hör ett **andra klick**. Detta kan ta upp till 10 sekunder. Fortsätt att HÅLLA (se **figur O**).
- 6.8** Vänta och räkna sakta till 5 efter att du hör det andra klicket. Fortsätt att HÅLLA den förfyllda penna på plats för att se till att du injicerar en hel dos (se **figur P**).

Lyft inte den förfyllda penna förrän du är säker på att det har gått 5 sekunder och att injektionen är klar.



- 6.9** Medan du håller den förfyllda penna på plats, kontrollera fönstret för att se till att hela den orangefärgade kolvstången syns i visningsfönstret och har slutat röra sig (se **figur Q**).

Obs: Om den orangefärgade kolvstången inte kom ner hela vägen eller om du tror att du inte fått en hel injektion, kontakta din läkare. **Försök inte** upprepa injektionen med en ny förfylld penna.



STEG 7: Ta bort och kontrollera den förfyllda pennan

7.1 När injektionen är klar, lyft den förfyllda pennan direkt från huden (se **figur R**).

Obs: Nålskyddet glider ner och täcker nålen.
Sätt inte tillbaka locket på den förfyllda pennan.

7.2 Kontrollera fönstret för att se till att den orangefärgade kolvstängan har gått ner hela vägen (se **figur S**).

Obs: Om den orangefärgade kolvstängan inte kom ner hela vägen eller om du tror att du inte fått en hel injektion, kontakta din läkare. **Försök inte** upprepa injektionen med en ny förfylld penna.

7.3 Om du ser blod på injektionsstället, tryck gasvävskompress eller en bomullstuss mot huden tills blödnngen upphör (se **figur T**).

Gnugga inte injektionsstället.

STEG 8: Släng din förfyllda penna

8.1 Lägg din använda förfyllda penna i en sticksäker behållare omedelbart efter användning (se **figur U**).

Sätt inte tillbaka det genomskinliga locket på den förfyllda pennan.

Kasta inte (kassera) din förfyllda penna i ditt hushållsavfall.

Återanvänd inte den förfyllda pennan.

Om du **inte har** en sticksäker behållare kan du använda en hushållsbehållare som är:

- tillverkad av kraftig plast,
- kan stängas med ett tättslutande, stickskyddande lock, så att vassa föremål inte kan komma ut,
- upprätt och stabil under användning,
- läckageskyddande, och
- korrekt märkt för att varna för farligt avfall inuti behållaren.

När din sticksäkra behållare är nästan full, måste du följa dina lokala riktlinjer för det rätta sättet att kassera din sticksäkra behållare.

Kasta inte (kassera) din sticksäkra behållare i ditt hushållsavfall om inte dina lokala riktlinjer tillåter detta.

Återvinn inte din sticksäkra behållare.

Förvara alltid den sticksäkra behållaren utom räckhåll för barn.

STEG 9: Dokumentera din injektion

9.1 Anteckna ditt injektionsdatum och injektionsställe (se **figur V**).

Obs: Detta är för att hjälpa dig komma ihåg när och var du ska göra din nästa injektion.

