

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tofidence 20 mg/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg tocilizumab*

Hvert hætteglas indeholder 80 mg tocilizumab* i 4 ml (20 mg/ml).

Hvert hætteglas indeholder 200 mg tocilizumab* i 10 ml (20 mg/ml).

Hvert hætteglas indeholder 400 mg tocilizumab* i 20 ml (20 mg/ml).

*humaniseret IgG1 monoklonalt antistof mod den humane interleukin-6 (IL-6) receptor. Antistoffet fremstilles i kinesiske hamsterovarieceller (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Klar til opaliserende, farveløs til lysegul opløsning med en pH på 5,9-6,5 og en osmolaritet på 140-200 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tofidence er, i kombination med methotrexat (MTX), indiceret til:

- behandling af svær, aktiv og progressiv reumatoid artrit (RA) hos voksne patienter, som ikke tidligere har været i behandling med MTX.
- behandling af moderat til svær aktiv RA hos voksne patienter, som enten har haft utilstrækkelig respons på, eller som ikke har tolereret tidligere behandling med en eller flere af de sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) eller tumornekrosefaktor-(TNF)-antagonister.

Hos disse patienter kan Tofidence anvendes som monoterapi i tilfælde af intolerans over for MTX, eller hvor fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.

Når Tofidence gives i kombination med methotrexat, har det vist sig at kunne reducere hastigheden af ledskeadepression, målt ved hjælp af røntgen, samt forbedre den fysiske funktionsevne.

Tofidence er indiceret til behandling af coronavirussygdom 2019 (COVID-19) hos voksne, som får systemiske kortikosteroider, og som kræver supplerende ilt eller mekanisk ventilering.

Tofidence er indiceret til behandling af aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA) hos patienter, som er 2 år og ældre, og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med NSAID'er og systemiske kortikosteroider. Tofidence kan gives som monoterapi (i tilfælde af intolerans over for

MTX, eller hvis behandling med MTX er uhensigtsmæssig) eller i kombination med MTX. Tofidence er, i kombination med MTX, indiceret til behandling af polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA) (reumafaktor-positiv eller -negativ og udvidet oligoartrit) hos patienter, som er 2 år og ældre, og som har haft utilstrækkelig respons på tidligere behandling med MTX. Tofidence kan gives som monoterapi ved intolerans over for MTX, eller hvis fortsat behandling med MTX er uhensigtsmæssig.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør påbegyndes af speciallæger med erfaring i diagnostik og behandling af reumatoid artrit, COVID-19, sJIA eller pJIA.

Alle patienter, som behandles med tocilizumab, skal have udleveret et patientkort.

Dosering

Patienter med reumatoid artrit

Den anbefalede dosis er 8 mg/kg legemsvægt administreret én gang hver 4. uge.

For personer med legemsvægt på over 100 kg anbefales det, at dosis ikke overstiger 800 mg pr. infusion (se pkt. 5.2).

Doser over 1,2 g er ikke undersøgt i de kliniske studier (se pkt. 5.1).

Dosisjustering på grund af laboratorieabnormaliteter (se pkt. 4.4).

- Abnorme leverenzymværdier

Laboratorieværdi	Handling
> 1 til 3 gange øvre normalgrænse	<p>Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt.</p> <p>Ved vedvarende stigning nedsæt dosis af tocilizumab til 4 mg/kg eller stop behandlingen med tocilizumab indtil alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er normaliseret.</p> <p>Påbegynd behandlingen igen med 4 mg/kg eller 8 mg/kg efter et klinisk skøn.</p>
> 3 til 5 gange øvre normalgrænse (bekræftet ved gentagen testning, se pkt. 4.4)	<p>Stop behandlingen med tocilizumab, indtil værdierne er faldet til under 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne ovenfor for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse.</p> <p>Seponer behandlingen med tocilizumab ved fortsat stigning til 3 gange øvre normalgrænse.</p>
> 5 gange øvre normalgrænse	Seponer behandlingen med tocilizumab.

- Lavt absolut neutrofilocyttal

Det anbefales ikke at påbegynde behandling hos patienter, som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab, og som har et absolut neutrofilocyttal under $2 \times 10^9/l$.

Laboratorieværdi (celler $\times 10^9/l$)	Handling
Absolut neutrofilocyttal > 1	Fortsæt med samme dosis.

Laboratorieværdi (celler x 10 ⁹ /l)	Handling
Absolut neutrofilocyttal 0,5-1	Stop behandlingen med tocilizumab. Når det absolutte neutrofilocyttal øges til > 1 x 10 ⁹ /l, genoptages behandlingen med tocilizumab med 4 mg/kg og øges til 8 mg/kg efter et klinisk skøn.
Absolut neutrofilocyttal < 0,5	Seponer behandlingen med tocilizumab.

- Lavt trombocytal

Laboratorieværdi (celler x 10 ³ /µl)	Handling
50-100	Stop behandlingen med tocilizumab. Når trombocytallet er > 100 x 10 ³ /µl, genoptages behandlingen med tocilizumab med 4 mg/kg og øges til 8 mg/kg efter et klinisk skøn.
< 50	Seponer behandlingen med tocilizumab.

COVID-19-patienter

Den anbefalede dosering for behandling af COVID-19 er en enkelt 60-minutters intravenøs infusion af 8 mg/kg hos patienter, som får systemiske kortikosteroider, og som kræver supplerende ilt eller mekanisk ventilering, se pkt. 5.1. Hvis kliniske tegn eller symptomer forværres eller ikke bedres efter den første dosis, kan der gives én yderligere infusion af tocilizumab 8 mg/kg. Der skal være mindst 8 timer mellem de to infusioner.

For personer med en legemsvægt over 100 kg anbefales doser over 800 mg. pr. infusion ikke (se pkt. 5.2).

Administration af tocilizumab anbefales ikke til patienter med COVID-19, som har en eller flere af følgende laboratorieabnormaliteter:

Laborrietesttype	Laboratorieværdi	Handling
Leverenzym	> 10 x øvre normalgrænse	Administration af tocilizumab anbefales ikke
Absolut neutrofilital	< 1 x 10 ⁹ /l	
Trombocytter	< 50 x 10 ³ /µl	

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Patienter med systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)

Den anbefalede dosis for patienter over 2 år er 8 mg/kg én gang hver 2. uge for patienter, som vejer 30 kg eller mere, og 12 mg/kg én gang hver 2. uge for patienter, som vejer mindre end 30 kg. Dosis bør beregnes ud fra patientens legemsvægt ved hver administration. Ændring af dosis bør kun ske på baggrund af en konsistent ændring af patientens legemsvægt over tid.

Tocilizumabs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt for den intravenøse formulering.

Afbrydelser i doseringen af tocilizumab på grund af laboratorieabnormaliteter anbefales hos patienter med sJIA, som angivet i tabellerne nedenfor. Hvis det er hensigtsmæssigt, skal dosis af MTX og/eller

andre lægemidler, der anvendes samtidig med tocilizumab, justeres eller dosering afbrydes, og tocilizumab-dosering afbrydes, indtil den kliniske situation er blevet evalueret. Da der ved sJIA er mange samtidige sygdomme, som kan påvirke laboratorieværdierne, skal beslutningen om at seponere tocilizumab på grund af en laboratorieabnormalitet baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

- Abnorme leverenzymværdier

Laboratorieværdi	Handling
> 1 til 3 gange øvre normalgrænse	Modifierer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Ved vedvarende stigning stop behandlingen med tocilizumab, indtil ALAT/ASAT er normaliseret.
> 3 til 5 gange øvre normalgrænse	Modifierer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Stop behandlingen med tocilizumab, indtil værdierne er faldet til under 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse ovenfor.
> 5 gange øvre normalgrænse	Seponer behandlingen med tocilizumab. Beslutningen om at seponere tocilizumab på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

- Lavt absolut neutrofilocyttal

Laboratorieværdi (celler x 10 ⁹ /l)	Handling
Absolut neutrofilocyttal > 1	Fortsæt med samme dosis.
Absolut neutrofilocyttal 0,5-1	Stop behandlingen med tocilizumab. Når det absolutte neutrofilocyttal øges til > 1 x 10 ⁹ /l, genoptages behandlingen med tocilizumab.
Absolut neutrofilocyttal < 0,5	Seponer behandlingen med tocilizumab. Beslutningen om at seponere tocilizumab på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

- Lavt trombocyttal

Laboratorieværdi (celler x 10 ³ /µl)	Handling
50-100	Modifierer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Stop behandlingen med tocilizumab. Når trombocytallet er > 100 x 10 ³ /µl, genoptages behandlingen med tocilizumab.
< 50	Seponer behandlingen med tocilizumab. Beslutningen om at seponere tocilizumab på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

De kliniske data er ikke tilstrækkelige til at vurdere virkningen af en tocilizumab dosisreduktion hos patienter med sJIA, som har oplevet laboratorieabnormaliteter.

Tilgængelige data indikerer, at klinisk bedring observeres inden for 6 uger efter påbegyndelse af behandling med tocilizumab. Fortsat behandling skal overvejes nøje hos patienter med sJIA, der ikke udviser bedring inden for denne tidsramme.

Patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

Den anbefalede dosis for patienter over 2 år er 8 mg/kg én gang hver 4. uge hos patienter, der vejer 30 kg eller mere, og 10 mg/kg én gang hver 4. uge hos patienter, der vejer under 30 kg. Dosis bør beregnes ud fra patientens vægt ved hver indgivelse. Dosisændring bør kun foretages ved vedvarende ændring i patientens vægt over tid.

Tocilizumabs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt for den intravenøse formulering.

Afbrydelser i doseringen af tocilizumab på grund af laboratorieabnormaliteter anbefales hos patienter med pJIA, som angivet i tabellerne nedenfor. Hvis det er hensigtsmæssigt, skal dosis af MTX og/eller andre lægemidler, der anvendes samtidig med tocilizumab, justeres eller dosering afbrydes, og tocilizumab-dosering afbrydes, indtil den kliniske situation er blevet evalueret. Da der ved pJIA er mange samtidige sygdomme, som kan påvirke laboratorieværdierne, skal beslutningen om at seponere tocilizumab på grund af en laboratorieabnormalitet baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte patient.

- Abnorme leverenzymværdier

Laborativærdi	Handling
> 1 til 3 gange øvre normalgrænse	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Ved vedvarende stigning stop behandlingen med tocilizumab, indtil ALAT/ASAT er normaliseret.
> 3 til 5 gange øvre normalgrænse	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Stop behandlingen med tocilizumab, indtil værdierne er faldet til under 3 gange øvre normalgrænse, og følg anbefalingerne for > 1 til 3 gange øvre normalgrænse ovenfor.
> 5 gange øvre normalgrænse	Seponer behandlingen med tocilizumab. Beslutningen om at seponere tocilizumab på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte pJIA-patient.

- Lavt absolut neutrofilocyttal

Laborativærdi (celler x 10 ⁹ /l)	Handling
Absolut neutrofilocyttal > 1	Fortsæt med samme dosis.
Absolut neutrofilocyttal 0,5-1	Afbryd behandlingen med tocilizumab. Når det absolutte neutrofilocyttal øges til > 1 x 10 ⁹ /l, genoptages behandlingen med tocilizumab.

Absolut neutrofilocyttal < 0,5	Seponer tocilizumab. Beslutningen om at seponere tocilizumab på grund af en laboratorie-abnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte pJIA-patient.
--------------------------------	---

- Lavt trombocytal

Laboratorieværdi (celler x 10 ³ /µl)	Handling
50-100	Modificer dosis af samtidig MTX, hvis det er hensigtsmæssigt. Afbryd behandlingen med tocilizumab. Når trombocytallet er > 100 x 10 ³ /µl, genoptages behandlingen med tocilizumab.
< 50	Seponer tocilizumab. Beslutningen om at seponere tocilizumab på grund af en laboratorieabnormalitet skal baseres på en medicinsk vurdering af den enkelte pJIA-patient.

Reduktion af tocilizumab-dosis på grund af laboratorieabnormaliteter er ikke blevet undersøgt hos patienter med pJIA.

Tilgængelige data indikerer, at klinisk bedring observeres inden for 12 uger efter påbegyndelse af behandling med tocilizumab. Fortsat behandling bør overvejes nøje hos patienter, der ikke udviser bedring inden for denne tidsramme.

Eldre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter > 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion. Tocilizumab er ikke undersøgt hos patienter med moderat til svær nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Nyrefunktionen bør overvåges omhyggeligt hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Tocilizumab er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Der kan derfor ikke gives dosisbefalinger.

Administration

Efter fortynding skal tocilizumab gives som intravenøs infusion over 1 time til patienter med reumatoid artrit, sJIA, pJIA og COVID-19.

Patienter med reumatoid artrit samt sJIA-, pJIA-, og COVID-19-patienter ≥ 30 kg

Tocilizumab skal fortyndes til et slutvolumen på 100 ml med steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning ved hjælp af aseptisk teknik.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

sJIA- og pJIA-patienter < 30 kg

Tocilizumab skal fortyndes til et slutvolumen på 50 ml med steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning ved hjælp af aseptisk teknik.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Ved tegn og symptomer på en infusionsrelateret reaktion skal infusionshastigheden nedsættes, eller infusionen stoppes, og der skal straks gives relevant lægemiddel/understøttende behandling, se pkt. 4.4.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktive, svære infektioner bortset fra COVID-19 (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Patienter med reumatoid artrit, pJIA og sJIA

Infektioner

Alvorlige og i nogle tilfælde dødelige infektioner er blevet rapporteret hos patienter, som var i behandling med immunsuppressive lægemidler herunder tocilizumab (se pkt. 4.8, Bivirkninger). Behandling med tocilizumab må ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner (se pkt. 4.3). Hvis en patient får en alvorlig infektion, skal behandlingen med tocilizumab stoppes, indtil infektionen er under kontrol (se pkt. 4.8). Sundhedspersoner skal udvise forsigtighed, hvis det overvejes at anvende tocilizumab til patienter med tidligere recidiverende eller kroniske infektioner eller med underliggende sygdomme, som kan prædisponere patienterne for infektioner (f.eks. diverticulitis, diabetes og interstitiel lungesygdom). De patienter, som får biologisk behandling af moderat til svær reumatoid artrit, sJIA eller pJIA, skal overvåges for at opdage alvorlige infektioner i tide, da tegn og symptomer på akut inflammation kan mindskes i forbindelse med suppression af akutfasereaktionen. Der skal tages hensyn til virkningen af tocilizumab på C-reaktivt protein (CRP), neutrofilocytter og tegn og symptomer på infektion, når en patient skal evalueres for en potentiel infektion. For at sikre hurtig undersøgelse og passende behandling skal patienter (herunder yngre børn med sJIA eller pJIA, som kan have svært ved at kommunikere deres symptomer), og forældre/omsorgspersoner for sJIA- og pJIA-patienter informeres om omgående at kontakte deres sundhedsperson, hvis de får symptomer, som tyder på en infektion.

Tuberkulose

Som det er anbefalet for andre biologiske behandlinger, skal RA-, sJIA- og pJIA-patienter undersøges for latent tuberkulose, før behandlingen med tocilizumab påbegyndes. Patienter med latent tuberkulose skal sættes i standard-antimykobakteriel behandling, før behandlingen med tocilizumab påbegyndes. Den ordinerende læge skal være opmærksom på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulin-hudtest og interferon-gamma tuberkulose-blodtest, især hos patienter, som er alvorligt syge eller immunkompromitterede.

Patienter skal instrueres i at søge læge, hvis de får tegn/symptomer (f.eks. vedvarende hoste, vægttab, let feber), som tyder på tuberkuloseinfektion, under eller efter behandling med tocilizumab.

Viral reaktivering

Viral reaktivering (f.eks. hepatitis B virus) er blevet rapporteret ved behandling af reumatoid artrit med biologiske lægemidler. I kliniske studier med tocilizumab blev de patienter, som blev screenet positive for hepatitis, ekskluderet.

Komplikationer ved diverticulitis

Tilfælde af divertikulære perforationer, som komplikation ved diverticulitis, er blevet indberettet med

hyppigheden ”ikke almindelige” i forbindelse med tocilizumab-behandling hos RA-patienter (se pkt. 4.8). Tocilizumab bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere intestinal ulceration eller diverticulitis. Patienter med symptomer, som kan tyde på kompliceret diverticulitis som f.eks. abdominale smerter, blødning og/eller uforklarlig ændring af afføringsmønster med feber, bør undersøges omgående med henblik på tidlig identificering af diverticulitis, som kan være ledsaget af gastrointestinal perforation.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er indberetninger om alvorlige overfølsomhedsreaktioner i forbindelse med infusion af tocilizumab (se pkt. 4.8). Sådanne reaktioner kan være mere svære og muligvis dødelige hos patienter, som har oplevet overfølsomhedsreaktioner under tidligere infusioner, selv hvis de er præmediceret med steroider og antihistaminer. Der skal være hensigtsmæssig behandling til rådighed til øjeblikkelig brug i tilfælde af, at der opstår en anafylaktisk reaktion under behandling med tocilizumab. Hvis en anafylaktisk reaktion eller anden alvorlig overfølsomhedsreaktion/alvorlig infusionsreaktion indtræffer, skal administrationen af tocilizumab stoppes øjeblikkeligt og tocilizumab bør seponeres permanent.

Aktiv leversygdom og nedsat leverfunktion

Behandlingen med tocilizumab kan være ledsaget af stigninger i leveraminotransferaserne, specielt hvis det administreres samtidigt med MTX. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis det overvejes at behandle patienter med aktiv leversygdom eller nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.8).

Levertoksicitet

Under behandling med tocilizumab er der set forbigående eller intermitterende lette til moderate stigninger i leveraminotransferaserne (se pkt. 4.8). Der blev set en øget hyppighed af disse stigninger, når der blev givet potentielt hepatotoksiske lægemidler (f.eks. MTX) i kombination med tocilizumab. Hvis det er klinisk indiceret, bør andre leverfunktionstests, herunder bilirubin, overvejes.

Der er observeret alvorlige tilfælde af lægemiddelinducerede leverskader, herunder akut leversvigt, hepatitis og gulsot, hos patienter behandlet med tocilizumab (se pkt. 4.8). Alvorlige leverskader opstod fra mellem 2 uger og op til over 5 år efter påbegyndelse af tocilizumab-behandlingen. Der er rapporteret tilfælde af leversvigt, som krævede levertransplantation. Patienterne skal rådes til straks at søge lægehjælp, hvis de oplever tegn og symptomer på leverskader.

Der skal udvises forsigtighed, hvis det overvejes at påbegynde behandling med tocilizumab hos patienter med forhøjet ALAT eller ASAT dvs. hos patienter, som har værdier, der er > 1,5 gange øvre normalgrænse. Behandlingen bør ikke anvendes til reumatoid artrit, pJIA og sJIA patienter med forhøjet ALAT eller ASAT ved *baseline*, der er > 5 gange øvre normalgrænse.

Hos patienter med reumatoid artrit, pJIA og sJIA bør ALAT/ASAT-værdier kontrolleres hver 4. til 8. uge i de første 6 måneder af behandlingen og derefter hver 12. uge. Se pkt. 4.2 vedrørende de anbefalede dosisændringer samt seponering af behandling med tocilizumab baseret på niveauerne af aminotransferaser. Behandlingen med tocilizumab bør stoppes, hvis stigningerne i ALAT eller ASAT bekræftes at være > 3-5 gange øvre normalgrænse ved en ny prøve.

Hæmatologiske virkninger

Der er set fald i antallet af neutrofilocyter og trombocytter under behandling med tocilizumab 8 mg/kg i kombination med MTX (se pkt. 4.8). Der kan være øget risiko for neutropeni hos patienter, som tidligere er behandlet med en TNF-antagonist.

Det anbefales ikke at påbegynde behandling hos patienter, som ikke tidligere er behandlet med tocilizumab, og som har et absolut neutrofilocytaltal under $2 \times 10^9/l$. Der skal udvises forsigtighed, hvis det overvejes at påbegynde behandling med tocilizumab hos patienter med lavt trombocytaltal (dvs. trombocytaltal $< 100 \times 10^3/\mu l$). Fortsat behandling anbefales ikke hos patienter med reumatoid artrit, sJIA og pJIA, som udvikler absolut neutrofilocytaltal $< 0,5 \times 10^9/l$ eller trombocytaltal $< 50 \times 10^3/\mu l$.

Svær neutropeni kan være forbundet med en øget risiko for alvorlige infektioner. Der har dog ikke været en klar sammenhæng mellem fald i neutrofilocytaltallet og forekomsten af alvorlige infektioner i

kliniske studier med tocilizumab til dato.

Hos patienter med reumatoid artrit bør neutrofilocytt- og trombocytallet kontrolleres 4 til 8 uger efter behandlingens start og derefter i henhold til standardpraksis. Se pkt. 4.2 vedrørende dosisændringer baseret på absolut neutrofilocytaltal og trombocytaltal.

Hos patienter med sJIA og pJIA bør neutrofilocytt- og trombocytallet kontrolleres ved 2. infusion og derefter i henhold til god klinisk praksis, se pkt. 4.2.

Lipidparametre

Der er set stigninger i lipidparametre såsom total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycerider hos de patienter, som blev behandlet med tocilizumab (se pkt. 4.8). Hos de fleste patienter steg det aterogene indeks ikke, og stigningerne i total-kolesterol responderede på behandling med lipidsænkende midler.

Hos sJIA- og pJIA-patienter samt patienter med reumatoid artrit bør lipidparametrene vurderes 4 til 8 uger efter, at behandlingen med tocilizumab er påbegyndt. Patienterne skal behandles i henhold til de gældende retningslinjer for behandling af hyperlipidæmi.

Neurologiske hændelser

Der bør udvises opmærksomhed på symptomer, som kan tyde på start af nye centrale demyeliniserende sygdomme. Risikoen for central demyelinisering efter behandling med tocilizumab er på nuværende tidspunkt ukendt.

Malignitet

Risikoen for malignitet er forhøjet hos patienter med reumatoid artrit. Immunmodulerende lægemidler kan muligvis øge risikoen for malignitet.

Vaccinationer

Levende og levende, svækkede vacciner bør ikke gives samtidigt med tocilizumab, da den kliniske sikkerhed ikke er dokumenteret. I et randomiseret, åbent studie responderede voksne RA-patienter, som var i behandling med tocilizumab og MTX, effektivt på både 23-valent pneumokokpolysaccharid- og tetanustoxoid-vaccine; responset var sammenligneligt med responset hos patienter, som kun var i behandling med MTX. Det anbefales at alle patienter, især sJIA- og pJIA-patienter, før påbegyndelse af tocilizumab-behandling, bringes ajour med alle immuniseringer i overensstemmelse med gældende retningslinjer for immunisering. Tidsrummet mellem vaccination med levende vacciner og påbegyndelse af tocilizumab-behandling skal være i henhold til de gældende retningslinjer vedrørende vaccination og immunsuppressive lægemidler.

Kardiovaskulær risiko

Patienter med reumatoid artrit har øget risiko for kardiovaskulære sygdomme, og risikofaktorer (f.eks. hypertension og hyperlipidæmi) skal behandles efter gældende standarder.

Kombination med TNF-antagonister

Der er ingen erfaring med anvendelse af tocilizumab sammen med TNF-antagonister eller andre biologiske behandlinger hos patienter med reumatoid artrit, sJIA og pJIA. Tocilizumab bør ikke anvendes sammen med andre biologiske lægemidler.

COVID-19-patienter

- Tocilizumabs virkning er ikke fastlagt ved behandling af COVID-19-patienter, som ikke har forhøjet CRP-koncentrationer, se pkt. 5.1.
- Tocilizumab skal ikke administreres til COVID-19-patienter, som ikke får systemiske kortikosteroider, da en stigning i dødeligheden ikke kan udelukkes i denne undergruppe, se pkt. 5.1.

Infektioner

Hos COVID-19-patienter skal tocilizumab ikke administreres, hvis de har anden samtidig og svær aktiv infektion. Sundhedspersoner bør udøve forsigtighed, hvis de påtænker at bruge tocilizumab til patienter med tidligere tilbagevendende eller kroniske infektioner eller med underliggende sygdomme (f.eks. diverticulitis, diabetes og interstitiel lungesygdom), som kan prædisponere dem for infektioner.

Levertoksicitet

Patienter, som er indlagt med COVID-19, kan have forhøjede ALAT- eller ASAT-niveauer. Multiorgansvigt med leverinvolvering er anerkendt som en komplikation til svær COVID-19. Ved beslutning om at give tocilizumab skal den potentielle fordel ved behandling af COVID-19 vejes op mod de potentielle risici ved akut behandling med tocilizumab. Hos COVID-19-patienter med forhøjet ALAT eller ASAT over 10 x øvre normalgrænse anbefales behandling med tocilizumab ikke. Hos COVID-19-patienter skal ALAT/ASAT monitoreres i henhold til aktuel klinisk standardpraksis.

Hæmatologiske abnormaliteter

Hos COVID-19-patienter, som udvikler absolut neutrofilocytal $< 1 \times 10^9/l$ eller trombocytal $< 50 \times 10^3/\mu l$, anbefales det ikke at give behandling. Værdierne for neutrofile granulocytter og trombocytter skal monitoreres i henhold til aktuel klinisk standardpraksis, se pkt. 4.2.

Pædiatrisk population

sJIA-patienter

Makrofag-aktiveringssyndrom (MAS) er en alvorlig livstruende sygdom, som sJIA-patienter kan udvikle. Tocilizumab er ikke blevet undersøgt i kliniske studier hos patienter under en episode med aktiv MAS.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Samtidig administration af en enkeltdosis tocilizumab på 10 mg/kg og MTX 10-25 mg én gang ugentlig havde ingen klinisk signifikant virkning på eksponeringen af MTX.

Populationsfarmakokinetisk analyse har ikke påvist virkning af MTX, non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) eller kortikosteroider på tocilizumabs clearance.

Ekspression af hepatiske CYP450-enzymet supprimeres af cytokiner såsom IL-6, som stimulerer kronisk inflammation. Ekspression af CYP450 kan derfor reverteres, hvis der initieres behandling med potente cytokinhæmmere f.eks. tocilizumab.

In vitro-studier med dyrkede, humane hepatocytter har vist, at IL-6 medførte en reduktion i ekspressionen af enzymet CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4. Tocilizumab normaliserer ekspressionen af disse enzymer.

I et studie med patienter med reumatoid arthritis var niveauerne af simvastatin (CYP3A4) faldet med 57 % én uge efter en enkelt dosis af tocilizumab til niveauer, der var tilsvarende eller lidt højere end dem, som blev observeret hos raske individer.

Når behandlingen med tocilizumab påbegyndes eller ophører, skal patienter, der tager lægemidler, som er individuelt justerede, og som metaboliseres via CYP450 -3A4, -1A2 eller -2C9 (f.eks. methylprednisolon eller dexamethason (med mulighed for oral glukokortikoid-seponeringssyndrom), atorvastatin, calciumantagonister, theophyllin, warfarin, phenprocoumon, phenytoin, ciclosporin eller benzodiazepiner) kontrolleres, da dosis måske skal øges for at bevare den terapeutiske virkning. På grund af den lange eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) kan virkningen af tocilizumab på enzymaktiviteten af CYP450 vare i flere uger efter, at behandlingen er stoppet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling og indtil 3 måneder efter behandling.

Graviditet

De foreliggende data for anvendelse af tocilizumab til gravide er utilstrækkelige. Et dyrestudie har vist øget risiko for spontan abort/embryonal-føtal død efter høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Tocilizumab bør kun anvendes til gravide på tvingende indikation.

Amning

Det er ukendt, om tocilizumab udskilles i human mælk. Udskillelsen af tocilizumab i mælk er ikke undersøgt i dyrestudier. Beslutningen om, hvorvidt amningen skal fortsætte eller stoppe, eller om behandlingen med tocilizumab skal fortsætte eller stoppe, skal tages efter afvejning af barnets fordele ved amningen overfor kvindens fordele ved behandlingen med tocilizumab.

Fertilitet

Foreliggende non-kliniske data viser ingen tegn på, at fertiliteten påvirkes under behandling med tocilizumab.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tocilizumab påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8, svimmelhed).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger (som forekom hos $\geq 5\%$ af patienterne, der fik tocilizumab-monoterapi eller kombinationsbehandling med DMARDs for reumatoid artrit, sJIA og pJIA) var øvre luftvejsinfektioner, nasopharyngitis, hovedpine, hypertension og forhøjet ALAT.

De alvorligste bivirkninger var alvorlige infektioner, komplikationer ved diverticulitis og overfølsomhedsreaktioner.

De hyppigst indberettede bivirkninger (som forekom hos $\geq 5\%$ af patienterne, der fik tocilizumab for COVID-19) var forhøjet levertransaminaser, forstoppelse og urinvejsinfektion.

Bivirkninger fra kliniske studier og/eller i perioden efter markedsføring af tocilizumab, baseret på indberetninger af spontane rapporter, litteratur rapporter og rapporter fra ikke-interventionelle studier, er vist i tabel 1 og tabel 2 og er opstillet efter MedDRA-systemorganklasse. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eller meget sjældne ($< 1/10.000$). Bivirkningerne inden for hver hyppighedsgruppe er opstillet i rækkefølge efter aftagende alvorlighed.

Patienter med reumatoid artrit

Sikkerhedsprofilen af tocilizumab er blevet undersøgt i 4 placebokontrollerede studier (studierne II, III, IV og V), 1 MTX-kontrolleret studie (studie I) og i efterfølgende forlængelsesstudier (se pkt. 5.1).

Den dobbeltblindede, kontrollerede periode var 6 måneder i fire studier (studierne I, III, IV og V) og op til 2 år i et studie (studie II). I de dobbeltblindede, kontrollerede studier fik 774 patienter tocilizumab 4 mg/kg i kombination med MTX, 1.870 patienter fik tocilizumab 8 mg/kg i kombination med MTX eller andre DMARDs, og 288 patienter fik tocilizumab 8 mg/kg som monoterapi.

Populationen, som blev eksponeret i lang tid, omfatter alle patienter, der fik mindst én dosis tocilizumab enten i den dobbeltblindede kontrolperiode eller i den åbne forlængelsesfase i studierne. Ud af 4.009 patienter i denne population fik 3.577 behandling i mindst 6 måneder, 3.296 i mindst et år, 2.806 fik behandling i mindst 2 år og 1.222 i 3 år.

Tabel 1. Liste over bivirkninger, som forekom hos patienter med reumatoid arthritis, der fik behandling med tocilizumab som monoterapi eller i kombination med MTX eller andre DMARDs i den dobbeltblindede, kontrollerede periode eller i perioden efter markedsføring

MedDRA-systemorgan-klasse	Hyppighed kategoriseret efter foretrukken terminologi			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme	Øvre luftvejsinfektioner	Cellulitis, pneumoni, oral herpes simplex, herpes zoster	Diverticulitis	
Blod og lymfesystem		Leukopeni, neutropeni, hypofibrinogenæmi		
Immunsystemet				Anafylaksi (dødelig) ^{1,2,3}
Det endokrine system			Hypothyroidisme	
Metabolisme og ernæring	Hyperkolesterolæmi*		Hypertriglyceridæmi	
Nervesystemet		Hovedpine, svimmelhed		
Øjne		Konjunktivitis		
Vaskulære sygdomme		Hypertension		
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste, dyspnø		
Mave-tarmkanalen		Mavesmerter, sår i munden, gastritis	Stomatitis, mavesår	
Lever og galdeveje				Lægemiddelinduceret leverskade, hepatitis, gulsot. Meget sjælden: leversvigt
Hud og subkutane væv		Udslæt, pruritus, urticaria		Stevens-Johnsonsyndrom ³
Nyrer og urinveje			Nyresten	

MedDRA-systemorgan-klasse	Hyppighed kategoriseret efter foretrukken terminologi			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Perifert ødem, overfølsomhedsreaktioner		
Undersøgelser		Forhøjede leveramino-transferaser, vægtøgning, øget total-bilirubin*		

* Inkluderer stigninger fundet ved rutinemæssig laboratoriekontrol (se tekst nedenfor)

¹ Se pkt. 4.3

² Se pkt. 4.4

³ Denne bivirkning var identificeret i overvågning efter markedsføring, men var ikke observeret i kontrollerede kliniske studier. Hyppighedskategorien for bivirkninger, som kun er indberettet efter markedsføringen, er defineret som den øvre grænse af 95 % konfidensintervallet beregnet på basis af det totale antal patienter behandlet med tocilizumab i kliniske studier.

Infektioner

I de 6-måneders kontrollerede studier var hyppigheden af alle infektioner, som blev indberettet for tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD-behandling, 127 hændelser pr. 100 patientår, sammenlignet med 112 hændelser pr. 100 patientår i gruppen med placebo plus DMARD. I populationen, som blev eksponeret i lang tid, var den samlede infektionshyppighed for tocilizumab 108 hændelser pr. 100 patientår.

I de 6-måneders kontrollerede kliniske studier var hyppigheden af alvorlige infektioner for tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs 5,3 hændelser pr. 100 patientårs eksponering, sammenlignet med 3,9 hændelser pr. 100 patientårs eksponering i gruppen med placebo plus DMARDs. I monoterapi-studiet var hyppigheden af alvorlige infektioner 3,6 hændelser pr. 100 patientårs eksponering i tocilizumab-gruppen og 1,5 hændelser pr. 100 patientår i MTX-gruppen.

I populationen, som blev eksponeret i lang tid, var den samlede hyppighed af alvorlige infektioner (bakterie-, virus-, svampe-) 4,7 hændelser pr. 100 patientår. De indberettede alvorlige infektioner, nogle med dødeligt udfald, omfattede aktiv tuberkulose, som kan vise sig ved intrapulmonal eller ekstrapulmonal sygdom, invasive pulmonale infektioner, herunder candidiasis, aspergillose, kokcidiodomykose og pneumocystis jirovecii, pneumoni, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis og bakteriel artrit. Der er indberetninger om opportunistiske infektioner.

Interstitiel lungesygdom

Nedsat lungefunktion kan øge risikoen for at udvikle infektioner. Efter markedsføring har der været rapporter om interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose), som i nogle tilfælde var dødelige.

Gastrointestinal perforation

Under de 6-måneders kontrollerede kliniske studier var den samlede hyppighed af gastrointestinal perforation 0,26 hændelser pr. 100 patientår for tocilizumab-behandling. I populationen, som blev eksponeret i lang tid, var den samlede hyppighed af gastrointestinal perforation 0,28 hændelser pr. 100 patientår. Rapporter om gastrointestinal perforation ved tocilizumab-behandling blev primært rapporteret som komplikationer til diverticulitis, herunder generaliseret purulent peritonitis, nedre gastrointestinal perforation, fistel og absces.

Infusionsrelaterede reaktioner

I de 6-måneders kontrollerede studier blev der indberettet uønskede hændelser i forbindelse med infusion (udvalgte hændelser, som indtraf under eller inden for 24 timer efter infusionen) hos 6,9 % af

patienterne, der fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, og hos 5,1 % af patienterne, der fik placebo plus DMARD. De hændelser, som forekom under infusionen, var fortrinsvis episoder af hypertension, medens de hændelser, som forekom inden for 24 timer efter infusionens afslutning, var hovedpine og hudreaktioner (udslæt og urticaria). Hændelserne var ikke behandlingsbegrænsende.

Hyppigheden af anafylaktiske reaktioner (som forekom hos i alt 8/4.009 patienter; 0,2 %) var flere gange højere efter en dosis på 4 mg/kg sammenlignet med en dosis på 8 mg/kg. I de kontrollerede og åbne kliniske studier blev der i forbindelse med tocilizumab indberettet klinisk signifikante overfølsomhedsreaktioner, som krævede afbrydelse af behandlingen, hos 56 ud af 4.009 patienter (1,4 %). Reaktionerne blev generelt observeret under den anden til femte infusion af tocilizumab (se pkt. 4.4). Efter markedsføringstilladelse er dødelig anafylaksi rapporteret under behandling med tocilizumab (se pkt. 4.4).

Hæmatologiske abnormaliteter

Neutrofilocytter

I de 6-måneders kontrollerede studier forekom der fald i neutrofilocytaltal til under $1 \times 10^9/l$ hos 3,4 % af de patienter, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs, sammenlignet med $< 0,1$ % af de patienter, som fik placebo plus DMARDs. Ca. halvdelen af de patienter, som udviklede absolut neutrofilocytaltal $< 1 \times 10^9/l$, fik det indenfor 8 uger efter behandlingens start. Der blev indberettet om fald til under $0,5 \times 10^9/l$ hos 0,3 % af de patienter, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs. Infektioner med neutropeni er rapporteret.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtidseksposering var mønstret og forekomsten af faldet i neutrofilocytaltal i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Trombocytter

I de 6-måneders kontrollerede studier blev der set fald i trombocytaltal til under $100 \times 10^3/\mu l$ hos 1,7 % af de patienter, der fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs, sammenlignet med < 1 % hos de patienter, der fik placebo plus DMARDs. Faldene forekom uden ledsagende blødningsepisoder.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtidseksposering var mønstret og forekomsten af faldet i trombocytaltal i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Meget sjældne rapporter om pancytopeni er forekommet efter markedsføring.

Forhøjede leveraminotransferaser

Under de 6-måneders kontrollerede studier blev der set forbigående stigninger af ALAT/ASAT til > 3 gange øvre normalgrænse hos 2,1 % af de patienter, der fik tocilizumab 8 mg/kg, sammenlignet med 4,9 % af de patienter, der fik MTX og hos 6,5 % af de patienter, der fik 8 mg/kg tocilizumab plus DMARDs, sammenlignet med 1,5 % af de patienter, der fik placebo plus DMARDs.

Tillæg af potentielt hepatotoksiske lægemidler (f.eks. MTX) til tocilizumab-monoterapi medførte en øget hyppighed af disse stigninger. Der blev set stigninger af ALAT/ASAT til > 5 gange øvre normalgrænse hos 0,7 % af de patienter, der fik på tocilizumab-monoterapi, og hos 1,4 % af de patienter, der fik tocilizumab plus DMARD. Heraf fik de fleste patienter behandlingen med tocilizumab seponeret. I den dobbeltblindede, kontrollerede periode var forekomsten af indirekte bilirubin højere end den øvre grænse af normalområdet, indsamlet som en rutinemæssig laboratorieparameter, 6,2 % hos patienter behandlet med 8 mg tocilizumab/kg + DMARD. Samlet oplevede 5,8 % af patienterne en stigning i indirekte bilirubin $> 1-2$ gange øvre normalgrænse, og 0,4 % havde en stigning på > 2 gange øvre normalgrænse.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtidseksposering var mønstret og forekomsten af stigninger af ALAT/ASAT i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Lipidparametre

Under de 6-måneders kontrollerede studier blev der hyppigt indberettet stigninger i lipidparametrene, såsom total-kolesterol, triglycerider, LDL-kolesterol og/eller HDL-kolesterol. Rutinemæssig laboratoriekontrol afslørede, at ca. 24 % af de patienter, som fik tocilizumab i de kliniske studier, fik vedvarende stigninger i total-kolesterol til $\geq 6,2$ mmol/l, heraf fik 15 % vedvarende stigning i LDL til $\geq 4,1$ mmol/l. Stigningerne i lipidparametrene responderede på behandling med lipidsænkende midler.

I den dobbeltblindede, kontrollerede periode og ved langtidseksposering var mønstret og forekomsten af stigninger i lipidparametre i overensstemmelse med det, der blev set i de 6-måneders kontrollerede kliniske studier.

Malignitet

De kliniske data er ikke tilstrækkelige til at vurdere den mulige incidens af malignitet efter eksponering af tocilizumab. Der pågår evalueringer af langtidssikkerheden.

Hudreaktioner

Sjældne indrapporteringer af Stevens-Johnsons syndrom er forekommet efter markedsføring.

Patienter med COVID-19

Sikkerhedsvurderingen for tocilizumab ved COVID-19 var baseret på 3 randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier (studie ML42528, WA42380 og WA42511). I alt 974 patienter fik tocilizumab i disse studier. Indsamling af sikkerhedsdata fra RECOVERY var begrænset og præsenteres ikke her.

Følgende bivirkninger, som er anført i henhold til MedDRA-systemorganklasse i tabel 2, er blevet bedømt ud fra hændelser, der forekom hos mindst 3 % af patienter, som fik tocilizumab, og hyppigere hos patienter, som fik placebo i den poolede, sikkerhedsvurderbare population fra de kliniske studier ML42528, WA42380 og WA42511.

Tabel 2: Liste over bivirkninger¹ identificeret i den puljede sikkerhedsvurderbare population fra kliniske studier med tocilizumab til COVID-19-patienter²

MedDRA-systemorganklasse	Almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Urinvejsinfektion
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi
Psykiske forstyrrelser	Angst, søvnløshed
Vaskulære sygdomme	Hypertension
Mave-tarm-kanalen	Forstoppelse, diarré, kvalme
Lever og galdeveje	Forhøjede levertransaminaser

¹ Patienter tælles én gang for hver kategori uanset antallet af reaktioner

² Omfatter bedømte reaktioner rapporteret i studie WA42511, WA42380 og ML42428

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

I den samlede sikkerhedsvurderbare population fra studie ML42528, WA42380 og WA42511 var forekomsten af hændelser med infektion/alvorlige infektion sammenlignet mellem COVID-19-patienter, der fik henholdsvis tocilizumab (30,3 %/18,6 %, n = 974) og placebo (32,1 %/ 22,8 %, n = 483).

Sikkerhedsprofilen, der blev observeret i den gruppe, der blev behandlet med systemiske kortikosteroider ved *baseline*, var konsistent med sikkerhedsprofilen for tocilizumab i den samlede population i tabel 2. I denne undergruppe forekom infektioner og alvorlige infektioner hos henholdsvis 27,8 % og 18,1 % af patienter, som blev behandlet med intravenøs tocilizumab, og hos 30,5 % og

22,9 % af patienter, som fik placebo.

Laboratorieabnormiteter

Forekomsten af laboratorieabnormaliteter var generelt ens hos patienter med COVID-19, som fik en eller to doser intravenøs tocilizumab, sammenlignet med patienter, som fik placebo i de randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier med få undtagelser. Fald i trombocytter og neutrofile granulocytter og forhøjelser af ALAT og ASAT var hyppigere blandt patienter, der fik intravenøs tocilizumab, sammenlignet med placebo (se pkt. 4.2 og 4.4).

sJIA- og pJIA-patienter

Tocilizumabs sikkerhedsprofil i den pædiatriske population med pJIA og sJIA er beskrevet i nedenstående sektioner. Generelt svarede bivirkningerne hos pJIA- og sJIA-patienter til de typer af bivirkninger, som er set hos patienter med reumatoid artrit (se pkt. 4.8).

Bivirkninger for pJIA- og sJIA-patienter behandlet med tocilizumab er vist i tabel 3, inddelt efter MedDRA-systemorganklasse. Den korresponderende hyppighed i henhold til følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tabel 3: Liste over bivirkninger, som forekom i kliniske studier hos patienter med sJIA eller pJIA, der fik behandling med tocilizumab som monoterapi eller i kombination med MTX

MedDRA-systemorganklasse	Foretrukken terminologi	Hyppighed		
		Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme				
	Øvre luftvejsinfektioner	pJIA, sJIA		
	Nasopharyngitis	pJIA, sJIA		
Nervesystemet				
	Hovedpine	pJIA	sJIA	
Mave-tarm-kanalen				
	Kvalme		pJIA	
	Diarré		pJIA, sJIA	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
	Infusionsreaktioner		pJIA ¹ , sJIA ²	
Undersøgelser				
	Forhøjede leveraminotransferaser		pJIA	
	Fald i neutrofilocytter	sJIA	pJIA	
	Fald i trombocytter		sJIA	pJIA
	Forhøjet kolesterol		sJIA	pJIA

¹ Infusionsreaktioner hos pJIA-patienter inkluderede, men var ikke begrænset til, hovedpine, kvalme og hypotension

² Infusionsreaktioner hos sJIA-patienter inkluderede, men var ikke begrænset til, udslæt, nældefeber, diarré, epigastrisk ubehag, artralgi og hovedpine

pJIA-patienter

Sikkerhedsprofilen af intravenøs tocilizumab hos pJIA-patienter er blevet undersøgt hos 188 patienter i alderen 2 til 17 år. Den totale patienteksponering var 184,4 patientår. Hyppigheden af bivirkninger for pJIA-patienter kan ses i tabel 3. De bivirkninger, som ses hos pJIA-patienterne, svarede til dem, der er set hos reumatoid artrit- og sJIA-patienter, se pkt. 4.8. Følgende bivirkninger var hyppigere hos pJIA-populationen sammenlignet med voksne med reumatoid artrit: nasopharyngitis, hovedpine, kvalme og nedsat antal neutrofilocytter. Forhøjet kolesterol var mindre hyppig rapporteret hos pJIA-populationen end hos voksne med reumatoid artrit.

Infektioner

Hyppigheden af infektioner blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter var 163,7 pr. 100 patientår. De hyppigste bivirkninger var nasopharyngitis og øvre luftvejsinfektioner. Forekomsten af alvorlige infektioner var numerisk højere hos patienter, der vejede < 30 kg og fik 10 mg/kg tocilizumab (12,2 pr. 100 patientår), sammenlignet med patienter, der vejede ≥ 30 kg og fik 8 mg/kg tocilizumab (4,0 pr. 100 patientår). Hyppigheden af infektioner, der medførte dosisafbrydelse, var ligeledes numerisk højere hos patienter, der vejede < 30 kg og fik 10 mg/kg tocilizumab (21,4 %), sammenlignet med patienter, der vejede ≥ 30 kg og fik 8 mg/kg tocilizumab (7,6 %).

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner hos pJIA-patienter defineres som alle bivirkninger, der indtræffer under eller inden for 24 timer efter en infusion. Blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter oplevede 11 patienter (5,9 %) infusionsrelaterede reaktioner under infusionen, og 38 patienter (20,2 %) oplevede en hændelse inden for 24 timer efter en infusion. De hyppigste bivirkninger under en infusion var hovedpine, kvalme og hypotension, og inden for 24 timer efter en infusion svimmelhed og hypotension. Generelt svarede de bivirkninger, der blev set under eller inden for 24 timer efter en infusion, til dem, der blev set hos reumatoid artrit-patienter og hos sJIA-patienter, se pkt. 4.8.

Der blev ikke rapporteret klinisk signifikante overfølsomhedsreaktioner, der krævede seponering af tocilizumab.

Neutrofilocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter forekom der et fald i neutrofilocytter til under $1 \times 10^9/l$ hos 3,7 % af patienterne.

Trombocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter forekom der et fald i trombocytter til $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ uden ledsagende blødningsepisoder hos 1 % af patienterne.

Forhøjede leveraminotransferaser

Under rutinemæssig laboratoriekontrol blandt alle tocilizumab-eksponerede patienter forekom der en stigning i ALAT eller ASAT til ≥ 3 gange øvre normalgrænse hos henholdsvis 3,7 % og < 1 % af patienterne.

Lipidparametre

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i studie WA19977 med intravenøs tocilizumab oplevede 3,4 % og 10,4 % af patienterne en stigning i forhold til *baseline* i henholdsvis LDL-kolesterol til værdier på ≥ 130 mg/dl og total-kolesterol til værdier på ≥ 200 mg/dl på et hvilket som helst tidspunkt under studiebehandlingen.

sJIA-patienter

Sikkerhedsprofilen af intravenøs tocilizumab ved sJIA er blevet undersøgt hos 112 patienter i alderen 2 til 17 år. I den dobbeltblindede, kontrollerede, 12-ugers fase fik 75 patienter tocilizumab (8 mg/kg eller 12 mg/kg afhængigt af legemsvægt). Efter 12 uger eller på tidspunktet for skift til tocilizumab på grund af sygdomsforværring blev patienterne behandlet i den åbne forlængelsesfase.

Generelt svarede bivirkningerne hos sJIA-patienter til de bivirkninger, som er set hos patienter med reumatoid artrit (se pkt. 4.8). Hyppigheden af bivirkninger hos sJIA-patienter kan ses i tabel 3. Sammenlignet med voksne med reumatoid artrit var følgende bivirkninger hyppigere hos sJIA-populationen: nasopharyngitis, fald i neutrofilocytter, forhøjede levertransaminaser og diarré. Forhøjet kolesterol var mindre hyppig hos sJIA-populationen end hos voksne med reumatoid artrit.

Infektioner

I den kontrollerede 12-ugers fase var hyppigheden af alle infektioner i intravenøs tocilizumab-gruppen 344,7 pr. 100 patientår og i placebogruppen 287,0 pr. 100 patientår. I den åbne forlængelsesfase (del II) forblev den samlede infektionshyppighed konstant på 306,6 pr. 100 patientår.

I den kontrollerede 12-ugers fase var hyppigheden af alvorlige infektioner i intravenøs tocilizumab-gruppen 11,5 pr. 100 patientår. Efter 1 år i den åbne forlængelsesfase forblev hyppigheden af alvorlige infektioner stabil på 11,3 pr. 100 patientår. De rapporterede alvorlige infektioner svarede til dem, som ses hos patienter med reumatoid arthritis, samt varicella og otitis media.

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsreaktioner er defineret som alle bivirkninger, som indtræffer under eller inden for 24 timer efter en infusion. I den kontrollerede 12-ugers fase oplevede 4 % af patienterne i tocilizumab-gruppen bivirkninger under infusion. Én hændelse (angioødem) blev anset for alvorlig og livstruende, og patientens behandling med studielægemidlet blev afbrudt.

I den kontrollerede 12-ugers fase oplevede 16 % af patienterne i tocilizumab-gruppen og 5,4 % af patienterne i placebo-gruppen en bivirkning inden for 24 timer efter infusionen. I tocilizumab-gruppen inkluderede bivirkningerne (men var ikke begrænsede til): Udslæt, urticaria, diarré, epigastrisk ubehag, artralgi og hovedpine. En af disse hændelser, urticaria, blev anset for alvorlig.

Klinisk signifikante overfølsomhedsreaktioner, der blev associeret med tocilizumab, og som krævede afbrydelse af behandlingen, blev rapporteret hos 1 ud af 112 patienter (< 1 %) behandlet med tocilizumab, under den kontrollerede del af det kliniske studie samt under den åbne del af studiet.

Neutrofilocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i den kontrollerede 12-ugers fase forekom der et fald i neutrofilocytaltal til under $1 \times 10^9/l$ hos 7 % af patienterne i tocilizumab-gruppen og hos ingen i placebo-gruppen.

I den åbne forlængelsesfase forekom der fald i neutrofilocytaltal til under $1 \times 10^9/l$ hos 15 % af patienterne i tocilizumab-gruppen.

Trombocytter

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i den kontrollerede 12-ugers fase havde 3 % af patienterne i placebo-gruppen og 1 % i tocilizumab-gruppen et fald i trombocytaltal til $\leq 100 \times 10^3/\mu l$.

I den åbne forlængelsesfase forekom der fald i trombocytaltal til under $100 \times 10^3/\mu l$ hos 3 % af patienterne i tocilizumab-gruppen uden ledsagende blødningsepisoder.

Forhøjede leveraminotransferaser

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i den kontrollerede 12-ugers fase forekom der stigning i ALAT eller ASAT til ≥ 3 gange øvre normalgrænse hos henholdsvis 5 % og 3 % af patienterne i tocilizumab-gruppen og hos 0 % i placebo-gruppen.

I den åbne forlængelsesfase forekom der stigning i ALAT eller ASAT til ≥ 3 gange øvre normalgrænse hos henholdsvis 12 % og 4 % af patienterne i tocilizumab-gruppen.

Immunglobulin G

IgG-niveauer falder under behandling. Et fald til den nedre normalgrænse forekom hos 15 patienter på et eller andet tidspunkt i studiet.

Lipidparametre

Under rutinemæssig laboratoriekontrol i den kontrollerede 12-ugers fase (studie WA18221), oplevede 13,4 % og 33,3 % af patienterne en stigning i forhold til *baseline* i henholdsvis LDL-kolesterol til værdier på ≥ 130 mg/dl og total-kolesterol til værdier på ≥ 200 mg/dl på et hvilket som helst tidspunkt under studiebehandlingen.

I den åbne forlængelsesfase (studie WA18221) oplevede 13,2 % og 27,7 % af patienterne en stigning i forhold til *baseline* i henholdsvis LDL-kolesterol til værdier på ≥ 130 mg/dl og total-kolesterol til værdier på ≥ 200 mg/dl på et hvilket som helst tidspunkt under studiebehandlingen.

Immunogenicitet

Der kan udvikles anti-tocilizumab-antistoffer under behandling med tocilizumab. Der kan observeres korrelation af udvikling af antistoffer til det kliniske respons eller bivirkninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger begrænsede data om overdosering med tocilizumab. Der blev indberettet et tilfælde af utilsigtet overdosering, hvor en patient med multipelt myelom fik en enkeltdosis på 40 mg/kg. Der blev ikke observeret bivirkninger.

Der er ikke observeret alvorlige bivirkninger hos raske frivillige, som fik en enkeltdosis på op til 28 mg/kg, selvom der blev set dosisbegrænsende neutropeni.

Pædiatrisk population

Der er ikke observeret nogen tilfælde af overdosering hos den pædiatriske population.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsupprimerende midler, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC07.

Tofidence er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Tocilizumab bindes specifikt til både opløselige og membranbundne IL-6-receptorer (sIL-6R og mIL-6R). Det er vist, at tocilizumab hæmmer sIL-6R og mIL-6R-medieret signalering. IL-6 er et pleiotropisk pro-inflammatorisk cytokin, som dannes af forskellige celletyper, herunder T- og B-celler, monocytter og fibroblaster. IL-6 er involveret i diverse fysiologiske processer som f.eks. T-celleaktivering, induktion af immunoglobulin-sekretion, induktion af hepatisk akutfaseproteinsyntese og stimulation af hæmopoiese. IL-6 har været involveret i patogenesen af sygdomme, herunder inflammatoriske sygdomme, osteoporose og neoplasier.

Farmakodynamisk virkning

I de kliniske studier med reumatoid artrit-patienter behandlet med tocilizumab er der set et hurtigt fald i CRP, erythrocyt-sedimentationsreaktionen (ESR), serumamyloid A (SAA) og fibrinogen. I overensstemmelse med virkningen på akutfase-reaktanter var behandlingen med tocilizumab ledsaget af et fald i trombocytallet inden for referenceintervallet. Der blev set stigninger i hæmoglobin-koncentrationen, fordi tocilizumab nedsatte den af IL-6-medierede virkning på hepcidin-produktionen, hvorved tilgængeligheden af jern blev øget. Der blev allerede i uge 2 set fald i CRP-koncentrationerne indenfor referenceintervallet hos de patienter, som blev behandlet med tocilizumab. Reduktionen var vedvarende under behandlingen.

Hos raske forsøgspersoner, som fik tocilizumab i doser fra 2 til 28 mg/kg, faldt det absolutte neutrofilocytaltal til det laveste niveau 3-5 dage efter administrationen. Neutrofilocytallet steg derefter

til *baseline*-værdier på en dosisafhængig måde. Reumatoid artrit-patienter udviste et lignende mønster for det absolutte neutrofilocytaltal efter administration af tocilizumab (se pkt. 4.8). Hos COVID-19-patienter, som fik én dosis tocilizumab 8 mg/kg administreret intravenøst, blev der observeret fald i CRP til normalområdet allerede på dag 7.

Patienter med reumatoid artrit

Klinisk virkning og sikkerhed

Tocilizumabs virkning på reduktion af symptomerne på reumatoid artrit blev undersøgt i fem randomiserede, dobbeltblindede multicenterstudier. Studie I-V inkluderede patienter ≥ 18 år med aktiv reumatoid artrit, som var diagnosticerede i henhold til American College of Rheumatology (ACR)-kriterierne, og som havde mindst otte ømme led og seks hævede led ved *baseline*.

I studie I blev tocilizumab givet intravenøst hver 4. uge som monoterapi. I studierne II, III og V blev tocilizumab givet intravenøst hver 4. uge i kombination med MTX *vs.* placebo plus MTX. I studie IV blev tocilizumab givet intravenøst hver 4. uge i kombination med andre DMARDs *vs.* placebo plus andre DMARDs. Det primære endepunkt i alle fem studier var antallet af patienter, som opnåede et ACR20-respons ved uge 24.

I studie I undersøgte man 673 patienter, som ikke havde været behandlet med MTX i seks måneder før randomiseringen, og som ikke havde stoppet tidligere MTX-behandling på grund af klinisk signifikante toksiske virkninger eller mangel på respons. De fleste patienter (67 %) havde ikke tidligere fået MTX. Der blev givet doser på 8 mg/kg tocilizumab hver 4. uge som monoterapi. Sammenligningsgruppen fik MTX ugentligt (dosistitrering fra 7,5 mg til højst 20 mg ugentligt over en 8-ugers periode).

Studie II, som var et 2-års studie med planlagte analyser ved uge 24, uge 52 og uge 104, undersøgte 1.196 patienter, som havde et utilstrækkeligt klinisk respons på MTX. Der blev givet doser på 4 eller 8 mg tocilizumab/kg eller placebo som blindet behandling hver 4. uge i 52 uger i kombination med stabil dosis MTX (10-25 mg ugentligt). Efter uge 52 kunne alle patienterne få åben behandling med tocilizumab 8 mg/kg. 86 % af de patienter, som fuldførte studiet, og som oprindeligt var randomiseret til placebo + MTX, fik åben behandling med tocilizumab 8 mg/kg i år 2. Det primære endepunkt ved uge 24 var andelen af patienter, som opnåede et ACR 20-respons. Ved uge 52 og uge 104 var de co-primære endepunkter forebyggelse af ledskeer og forbedring af den fysiske funktionsevne.

Studie III undersøgte 623 patienter, som ikke havde et tilstrækkeligt klinisk respons på MTX. Der blev givet doser på 4 eller 8 mg/kg tocilizumab eller placebo hver 4. uge i kombination med stabil dosis MTX (10 mg-25 mg ugentligt).

Studie IV undersøgte 1.220 patienter, som havde responderet klinisk utilstrækkeligt på deres hidtidige reumatologiske behandling, herunder en eller flere DMARDs. Der blev givet doser på 8 mg/kg tocilizumab eller placebo hver 4. uge i kombination med stabil dosis DMARDs.

Studie V undersøgte 499 patienter, som havde responderet klinisk utilstrækkeligt, eller som ikke tolererede behandling med en eller flere TNF-antagonister. Behandlingen med TNF-antagonister blev stoppet inden randomiseringen. Der blev givet doser på 4 eller 8 mg/kg tocilizumab eller placebo hver 4. uge i kombination med behandling med stabil dosis MTX (10 mg-25 mg ugentligt).

Klinisk respons

I alle studier havde de patienter, som fik behandling med tocilizumab 8 mg/kg, statistisk signifikant højere ACR20-, ACR50- og ACR70-responsrater efter 6 måneder, sammenlignet med kontrolgrupperne (tabel 4). I studie I var tocilizumab 8 mg/kg bedre end den aktive komparator MTX.

Behandlingsvirkningen var den samme, uafhængig af reumafaktorstatus, alder, køn, race, antal tidligere behandlinger eller sygdomsstatus. Tiden til indtræden af virkning var hurtig (så tidlig som efter 2 uger), og responset blev bedre og bedre i takt med behandlingens varighed. Der blev set fortsat

varig respons i mere end 3 år i de åbne forlængelsesstudier I-V.

Sammenlignet med de patienter, som fik placebo plus MTX eller andre DMARDs, blev der i alle studier hos de patienter, som blev behandlet med tocilizumab 8 mg/kg, set signifikante forbedringer af alle individuelle komponenter af AC-responser, herunder: Antal ømme og hævede led, patienternes og lægernes globale vurdering, *disability index score*, vurdering af smerter og CRP.

Patienterne i studierne I-V havde en gennemsnitlig *Disease Activity Score* (DAS28) på 6,5-6,8 ved *baseline*. Signifikant reduktion i DAS28 fra *baseline* (middel-forbedring) på 3,1-3,4 blev observeret hos de patienter, der blev behandlet med tocilizumab sammenlignet med kontrolpatienterne (1,3-2,1). Efter 24 uger var der signifikant flere patienter i tocilizumab-gruppen (28-34 %), som opnåede DAS28 klinisk remission DAS28 (DAS28 < 2,6), sammenlignet med gruppen af kontrolpatienter (1-12 %). I studie II opnåede 65 % af patienterne DAS28 < 2,6 ved uge 104, sammenlignet med 48 % ved uge 52 og 33 % ved uge 24.

I en samlet analyse af studierne II, III og IV var der signifikant flere patienter, som opnåede et ACR20-, ACR50- og ACR70-respons i den gruppe, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, sammenlignet med den gruppe, som fik tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD (hhv. 59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, og 18 % vs. 11 %, $p < 0,03$). Antallet af patienter, som opnåede DAS28-remission (DAS28 < 2,6), var også signifikant højere hos de patienter, som fik tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD, end hos de patienter, som fik tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD (31 % vs. 16 %, $p < 0,0001$).

Tabel 4. ACR-respons i placebo-/MTX-/DMARDs-kontrollerede studier (% patienter)

Uge	Studie I AMBITION		Studie II LITHE		Studie III OPTION		Studie IV TOWARD		Studie V RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo +	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	Placebo + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
ACR20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Methotrexat

DMARD - Sygdomsmodificerende antireumatisk middel

** - $p < 0,01$, tocilizumab vs. placebo + MTX/DMARD

*** - $p < 0,0001$, tocilizumab vs. placebo + MTX/DMARD

Betydningsfuldt klinisk respons

Efter 2 års behandling med tocilizumab plus MTX opnåede 14 % af patienterne et betydningsfuldt klinisk respons (opretholdelse af et ACR70-respons i 24 uger eller mere).

Radiografisk respons

I studie II, som var på patienter, der havde utilstrækkeligt respons på MTX, blev hæmningen af

strukturel ledbeskadigelse vurderet radiografisk. Hæmningen blev udtrykt som en ændring i modificeret Sharp-score og dets komponenter, erosionsscore og ledspalteforsnævringsscore. Der blev vist hæmning af strukturel ledbeskadigelse med signifikant mindre radiografisk progression hos de patienter, som fik tocilizumab, sammenlignet med kontrolgruppen (tabel 5).

I den åbne forlængelse af studie II blev hæmningen af strukturel ledske-progression hos patienter behandlet med tocilizumab plus MTX opretholdt i det andet behandlingsår. Den gennemsnitlige ændring i total Sharp-Genant-score fra *baseline* ved uge 104 var signifikant lavere hos patienter randomiseret til tocilizumab 8 mg/kg plus MTX ($p < 0,0001$) sammenlignet med patienter, som blev randomiseret til placebo plus MTX.

Tabel 5. Gennemsnitlige radiografiske ændringer efter 52 uger i studie II

	Placebo + MTX (+TCZ fra uge 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Total Sharp-Genant-score	1,13	0,29*
Erosionsscore	0,71	0,17*
JSN-score	0,42	0,12**

MTX - Methotrexat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Ledspalteforsnævring

* - $p \leq 0,0001$, tocilizumab vs. placebo + MTX

** - $p < 0,005$, tocilizumab vs. placebo + MTX

Efter 1 års behandling med tocilizumab plus MTX havde 85 % af patienterne ($n = 348$) ingen progression af strukturel ledske, defineret som ændring i den totale Sharp-score på nul eller mindre, sammenlignet med 67 % af patienterne behandlet med placebo plus MTX ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). Dette forblev konsistent efter 2 års behandling (83 %, $n = 353$). 93 % af patienterne ($n = 271$) havde ingen progression mellem uge 52 og uge 104.

Resultatet på sundhed og livskvalitet

De patienter, som blev behandlet med tocilizumab, berettede om forbedring i alle patientrapporterede resultater (*Health Assessment Questionnaire Disability Index* - HAQ-DI, den korte version af SF-36 og *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Questionnaires*). Sammenlignet med de patienter, som fik DMARDs, blev der set statistisk signifikante forbedringer i HAQ-DI-scoren hos de patienter, som fik behandling med tocilizumab. Under den åbne periode af studie II blev forbedringen af den fysiske funktionsevne opretholdt i op til 2 år. Ved uge 52 var den gennemsnitlige ændring i HAQ-DI -0,58 i tocilizumab 8 mg/kg plus MTX-gruppen sammenlignet med -0,39 i placebo plus MTX-gruppen. Den gennemsnitlige ændring i HAQ-DI var opretholdt ved uge 104 i tocilizumab 8 mg/kg plus MTX-gruppen (-0,61).

Hæmoglobinkoncentrationer

Ved uge 24 blev der set statistisk signifikante forbedringer i hæmoglobin-koncentrationerne efter behandling med tocilizumab, sammenlignet med behandling med DMARDs ($p < 0,0001$). Middelkoncentrationerne af hæmoglobin steg efter uge 2 og forblev inden for normalområdet frem til uge 24.

Tocilizumab versus adalimumab ved monoterapi

Studie VI (WA19924), et 24-ugers dobbeltblindet studie, som sammenlignede tocilizumab-monoterapi med adalimumab-monoterapi, undersøgte 326 patienter med reumatoid artrit, som var intolerante overfor MTX, eller hvor fortsat behandling med MTX blev betragtet som uhensigtsmæssigt (herunder patienter, som responderede utilstrækkeligt på MTX). Patienterne i tocilizumab-armen fik en intravenøs infusion af tocilizumab (8 mg/kg) hver 4. uge og en subkutan placebo-injektion hver 2. uge. Patienterne i adalimumab-armen fik en subkutan injektion med adalimumab (40 mg) hver 2. uge plus en intravenøs infusion med placebo hver 4. uge. Der blev vist en statistisk signifikant bedre behandlingsvirkning af tocilizumab sammenlignet med adalimumab i kontrol af sygdomsaktivitet fra

baseline til uge 24, for det primære endepunkt, der var ændring i DAS28, samt for alle sekundære endepunkter (tabel 6).

Tabel 6. Virkningsresultater for studie VI (WA19924)

	Adalimumab + placebo (intravenøs) N = 162	Tocilizumab + placebo (subkutan) N = 163	p-værdi ^(a)
Primært endepunkt – gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 24			
DAS28 (justeret gennemsnit)	-1,8	-3,3	
Forskel i justeret gennemsnit (95 % CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Sekundære endepunkter - procent respondenter ved uge 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-værdien er justeret for lokalisering og varighed af reumatoid artrit for alle endepunkter og desuden for baseline-værdier for alle kontinuerlige endepunkter.

^b Ikke-responder: der ekstrapoleres for manglende data. Multiplicitet er kontrolleret ved brug af Bonferroni-Holm-procedure.

Den overordnede kliniske bivirkningsprofil for tocilizumab og adalimumab var sammenlignelig. Andelen af patienter med alvorlige bivirkninger balancerede mellem de 2 behandlingsgrupper (tocilizumab 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Bivirkninger i tocilizumab-armen var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for tocilizumab, og bivirkningerne blev rapporteret med hyppigheder, der er sammenlignelige med tabel 1. En højere forekomst af infektioner og parasitære sygdomme blev rapporteret i tocilizumab-armen (48 % vs. 42 %), men uden forskel i forekomsten af alvorlige infektioner (3,1 %). De 2 behandlinger i studiet udløste det samme mønster i ændringer i laboratoriesikkerhedsparametre (fald i neutrofilocytaltal og trombocytaltal, stigninger i ALAT, ASAT og lipider), dog var ændringen i og hyppigheden af de nævnte abnormaliteter højere med tocilizumab end med adalimumab. Fire (2,5 %) patienter i tocilizumab-armen og to (1,2 %) patienter i adalimumab-armen oplevede et fald i neutrofilocytaltal af CTC grad 3 eller 4. Elleve (6,8 %) patienter i tocilizumab-armen og fem (3,1 %) patienter i adalimumab-armen oplevede ALAT-stigning af CTC grad 2 eller højere. Den gennemsnitlige stigning i LDL fra baseline var 0,64 mmol/l (25 mg/dl) for patienter i tocilizumab-armen og 0,19 mmol/l (7 mg/dl) for patienter i adalimumab-armen. Sikkerheden observeret i tocilizumab-armen var konsistent med den kendte sikkerhedsprofil for tocilizumab og ingen nye eller uventede bivirkninger blev observeret (se tabel 1).

MTX-naive patienter med tidlig reumatoid artrit

Studie VII (WA19926), et 2-årigt studie med planlagt primær analyse ved uge 52, undersøgte 1.162 MTX-naive voksne patienter med moderat til svær, aktiv tidlig reumatoid artrit (gennemsnitlig sygdomsvarighed ≤ 6 måneder). Omkring 20 % af patienterne var tidligere behandlet med andre DMARDs end MTX. Studiet undersøgte virkningen af intravenøs tocilizumab 4 eller 8 mg/kg hver 4. uge/MTX-kombinationsbehandling, intravenøs tocilizumab-monoterapi 8 mg/kg og MTX-monoterapi med henblik på at nedsætte tegn og symptomer og progressionshastigheden af ledsader i 104 uger. Det primære endepunkt var andelen af patienter, som opnåede DAS28-remission (DAS28 < 2,6) ved uge 24. Der var en signifikant større andel af patienter i tocilizumab 8 mg/kg + MTX og tocilizumab-monoterapi-grupperne, som nåede det primære endepunkt, sammenlignet med MTX-monoterapi-gruppen. Tocilizumab 8 mg/kg + MTX-gruppen viste også statistisk signifikante resultater på tværs af de sekundære hovedendepunkter. Det observerede respons var numerisk højere i tocilizumab 8 mg/kg monoterapi-gruppen for alle sekundære endepunkter, herunder de radiografiske endepunkter, sammenlignet med MTX-monoterapi-gruppen. I dette studie blev ACR/EULAR-remission (Boolean og Index) også analyseret som præspecificerede eksploratoriske endepunkter, og

der blev observeret højere responser i tocilizumab-grupperne. Resultaterne fra studie VII vises i tabel 7.

Tabel 7. Virkningsresultater for studie VII (WA19926) hos MTX-naive patienter med tidlig reumatoid artrit

	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo N = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288	Placebo + MTX N = 287	
Primært endepunkt					
DAS28-remission					
Uge 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Sekundære hovedendepunkter					
DAS28-remission					
Uge 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
Uge 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)
Uge 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 (justeret gennemsnitsændring fra <i>baseline</i>)					
Uge 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Radiografiske endepunkter (gennemsnitsændring fra <i>baseline</i>)					
Uge 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Erosionsscore	0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
	Ingen radiografisk progression n (%) (ændring fra <i>baseline</i> i mTSS ≤ 0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Eksploratoriske endepunkter					
Uge 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)
Uge 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 - modificeret total Sharp-score

JSN - ledspalteforsnævring

Alle sammenligninger vedrørende virkning *versus* placebo + MTX. ***p ≤ 0,0001; **p < 0,001; *p < 0, 05;

‡p < 0,05 *versus* placebo + MTX, men endepunkterne var eksploratoriske (ikke inkluderet i hierarkiet af statistiske test og er derfor ikke kontrolleret for multiplicitet).

COVID-19

Klinisk virkning

RECOVERY (Randomiseret vurdering af COVID-19-behandling) samarbejdsgruppestudie med indlagte voksne diagnosticeret med COVID-19

RECOVERY var et stort, randomiseret, kontrolleret, åbnet multicenterplatformsstudie, der blev udført i Storbritannien for at vurdere virkningen af og sikkerheden ved potentielle behandlinger af hospitalsindlagte voksne patienter med svær COVID-19. Alle egnede patienter modtog sædvanlig pleje og gennemgik en indledende (hoved) randomisering. Kvalificerede patienter til studiet havde klinisk

formodet eller laboratoriebekræftet SARS-CoV-2-infektion og ingen medicinske kontraindikationer over for nogen af behandlingerne. Patienter med klinisk evidens for progressiv COVID-19 (defineret som iltmætning < 92 % på rumluft eller iltbehandling og CRP > 75 mg/l) var kvalificeret for en ny randomisering for at få enten intravenøs tocilizumab eller sædvanlig behandling alene.

Virkningsanalyser blev udført i *intent-to-treat* (ITT)-populationen omfattende 4.116 patienter, som blev randomiseret med 2.022 patienter i gruppen, der fik tocilizumab + sædvanlig behandling, og 2.094 patienter i gruppen med sædvanlig behandling alene. Demografien og sygdomskaraktistika ved *baseline* for ITT-populationen var godt fordelt mellem behandlingsgrupperne. Gennemsnitsalderen for deltagere var 63,6 år (standardafvigelse 13,6 år). Størstedelen af patienterne var mænd (67 %) og kaukasiere (76 %). Medianen (området) for CRP var 143 mg/l (75-982).

Ved *baseline* fik 0,2 % (n = 9) af patienterne ikke supplerende ilt, 45 % af patienterne havde behov for ilt med lavt flow, 41 % havde behov for ikke-invasiv ventilering eller ilt med højt flow, og 14 % af patienterne havde behov for invasiv mekanisk ventilering; det blev rapporteret, at 82 % fik systemiske kortikosteroider (defineret som patienter, som påbegyndte behandling med systemiske kortikosteroider enten inden eller på tidspunktet for randomisering). De mest almindelige komorbiditeter var diabetes (28,4%), hjertesygdom (22,6%) og kronisk lungesygdom (23,3%).

Det primære udfald var tid til død til og med dag 28. *Hazard ratioen*, der sammenlignede gruppen med tocilizumab + sædvanlig behandling, med gruppen med sædvanlig behandling alene var 0,85 (95 % CI: 0,76 til 0,94), et statistisk signifikant resultat (p = 0,0028). Sandsynligheden for at dø op til dag 28 blev beregnet til at være henholdsvis 30,7 % og 34,9 % i grupperne med tocilizumab og sædvanlig behandling. Risikoforskellen blev beregnet til at være -4,1 % (95% CI: -7,0 % til -1,3 %) svarende til den primære analyse. *Hazard ratioen* hos en forudspecificerede undergruppe af patienter, som fik systemiske kortikosteroider ved *baseline*, var 0,79 (95 % CI: 0,70 til 0,89), og for den forudspecificerede undergruppe af patienter, som ikke fik systemiske kortikosteroider ved *baseline*, var den 1,16 (95 % CI: 0,91 til 1,48).

Den mediane tid til udskrivelse fra hospitalet var 19 dage i gruppen med tocilizumab + sædvanlig behandling og > 28 dage i gruppen med sædvanlig behandling (*hazard ratio* [95 % CI] = 1,22 [1,12 til 1,33]).

Blandt patienter, som ikke havde behov for invasiv mekanisk ventilering ved *baseline*, var andelen af patienter, som havde behov for mekanisk ventilering eller døde op til dag 28, 35 % (619/1.754) i gruppen med tocilizumab + sædvanlig behandling og 42 % (754/1.800) i gruppen med sædvanlig behandling alene (*risk ratio* [95 % KI] = 0,84, [0,77 til 0,92] p < 0,0001).

Pædiatrisk population

sJIA-patienter

Klinisk virkning

Tocilizumabs virkning ved behandling af aktiv sJIA blev undersøgt i et 12-ugers randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe, to-armet studie. Patienter, som var inkluderet i studiet, havde en samlet sygdomsvarighed på mindst 6 måneder og aktiv sygdom, men oplevede ikke akut flare, som krævede kortikosteroid-doser på mere end 0,5 mg/kg prednison-ækvivalent. Virkning ved behandling af makrofag-aktiveringssyndrom er ikke blevet undersøgt.

Patienter (med eller uden MTX-behandling) blev randomiseret (tocilizumab:placebo = 2:1) til en af to behandlingsgrupper. 75 patienter fik tocilizumab-infusioner hver 2. uge enten 8 mg/kg for patienter ≥ 30 kg eller 12 mg/kg for patienter < 30 kg, og 37 patienter fik placebo-infusioner hver 2. uge. Kortikosteroid-nedtrapning var tilladt fra uge 6 for patienter, som opnåede et JIA-ACR70-respons. Efter 12 uger eller fra det tidspunkt, hvor patienten måtte udgå på grund af sygdomsforværring, blev patienterne behandlet i den igangværende åbne forlængelsesfase med dosering efter vægt.

Klinisk respons

Det primære endepunkt var andelen af patienter med mindst 30 % forbedring af JIA-ACR-respons

(JIA-ACR30-respons) ved uge 12 og fravær af feber (ingen temperaturmåling $\geq 37,5$ °C i de forudgående 7 dage). 85 % (64/75) af patienterne behandlet med tocilizumab og 24,3 % (9/37) af patienterne behandlet med placebo nåede dette endepunkt. Forskellen mellem disse andele var stærkt signifikant ($p < 0,0001$).

Procentdelen af patienter, som opnåede JIA-ACR30-, ACR50-, ACR70- og ACR90-respons vises i tabel 8:

Tabel 8. JIA-ACR-responsrater ved uge 12 (% patienter)

Responsrate	Tocilizumab N = 75	Placebo N = 37
JIA-ACR30	90,7 % ¹	24,3 %
JIA-ACR50	85,3 % ¹	10,8 %
JIA-ACR70	70,7 % ¹	8,1 %
JIA-ACR90	37,3 % ¹	5,4 %

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

Systemiske virkninger

Hos tocilizumab-behandlede patienter var 85 % af de patienter, som havde feber på grund af sJIA ved *baseline*, feberfri (ingen temperaturmåling $\geq 37,5$ °C i de forudgående 14 dage) ved uge 12 *versus* kun 21 % af placebo-patienterne ($p < 0,0001$).

Den justerede gennemsnitlige ændring på den visuelle analogskala (VAS) for smerte efter 12 ugers tocilizumab-behandling var en reduktion på 41 point på en skala fra 0 til 100 sammenlignet med en reduktion på 1 for placebo-patienter ($p < 0,0001$).

Kortikosteroid-nedtrapning

For patienter, som opnåede et JIA-ACR70-respons, var dosisreduktion af kortikosteroid tilladt. 17 (24 %) tocilizumab-behandlede patienter *versus* 1 (3 %) placebo-patient var i stand til at reducere deres kortikosteroid-dosis med mindst 20 % uden at opleve et efterfølgende flare i JIA-ACR30 eller forekomst af systemiske symptomer op til uge 12 ($p = 0,028$). Reduktion i kortikosteroid fortsatte, idet 44 patienter var stoppet med orale kortikosteroider ved uge 44, samtidig med, at de opretholdt JIA-ACR-respons.

Resultat på sundhed og livskvalitet

Ved uge 12 var andelen af patienter, som viste en minimal klinisk vigtig forbedring i *Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index* (defineret som et individuelt fald i total-score på $\geq 0,13$), signifikant højere hos tocilizumab-behandlede patienter og end hos placebo-behandlede patienter; 77 % *versus* 19 % ($p < 0,0001$).

Laboratorieparametre

50 ud af 75 (67 %) patienter behandlet med tocilizumab havde et hæmoglobinniveau $<$ nedre normalgrænse ved *baseline*. Ved uge 12 havde 40 (80 %) af disse patienter en stigning i deres hæmoglobin til inden for normalområdet mod kun 2 ud af 29 (7 %) placebo-behandlede patienter med hæmoglobinniveau $<$ nedre normalgrænse ved *baseline* ($p < 0,0001$).

pJIA-patienter

Klinisk virkning

Tocilizumabs virkning blev vurderet i et tredelt studie, WA19977, herunder en åben forlængelse med børn med aktiv pJIA. Del I bestod af en 16-ugers opstartsperiode med aktiv tocilizumab-behandling ($n = 88$), efterfulgt af del II, en 24-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret periode, hvor patienterne kunne udtræde ($n = 163$), efterfulgt af del III, 64 ugers åben behandling. I del I fik inkluderbare patienter, som vejede ≥ 30 kg, 8 mg/kg intravenøs tocilizumab hver 4. uge, i alt 4 doser. Patienter < 30 kg blev randomiseret 1:1 til enten tocilizumab 8 mg/kg eller 10 mg/kg intravenøst hver 4. uge, i alt 4 doser. Patienter, som fuldførte del I af studiet og mindst opnåede JIA-ACR30-respons

ved uge 16 sammenlignet med *baseline*, var kvalificerede til at fortsætte i den blinde periode (del II). I del II blev patienterne randomiseret til tocilizumab (samme dosis som i del I) eller placebo i forholdet 1:1, stratificeret efter samtidig brug af MTX og kortikosteroid. Alle patienter fortsatte i del II indtil uge 40, eller indtil patienten opfyldte JIA -ACR30-kriterierne for flare (i forhold til uge 16) og kunne få tocilizumab som *escape*-behandling (samme dosis som i del I).

Klinisk respons

Det primære endepunkt var andel af patienter med JIA-ACR30-flare ved uge 40 i forhold til uge 16. 48,1 % (39/81) af de placebobehandlede patienter oplevede flare sammenlignet med 25,6 % (21/82) af de tocilizumab-behandlede patienter. Denne forskel var statistisk signifikant ($p = 0,0024$).

Ved afslutningen af del I var JIA-ACR30-, ACR50-, ACR70- og ACR90-respons henholdsvis 89,4 %, 83,0 %, 62,2 % og 26,1 %.

Procentdelen af patienter, der opnåede JIA-ACR30-, ACR50- og ACR70-respons ved uge 40 i forhold til *baseline* i udtrædningsfasen (del II) er vist i tabel 9. I den statistiske analyse blev patienter, der oplevede et flare (og som fik tocilizumab som *escape*-behandling) under del II, eller som udgik, klassificeret som ikke-responder. En supplerende analyse af JIA-ACR-responser, hvor uge 40-data blev taget i betragtning uanset flare-status, viste, at ved uge 40 havde 95,1 % af patienterne, som havde fået kontinuerlig tocilizumab-behandling, opnåede en JIA-ACR30 eller højere.

Tabel 9. JIA-ACR-respons ved uge 40 i forhold til *baseline* (procentdel af patienter)

Respons-rate	Tocilizumab	Placebo
	N = 82	N = 81
ACR30	74,4 %*	54,3 %*
ACR50	73,2 %*	51,9 %*
ACR70	64,6 %*	42,0 %*

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

Antallet af aktive led var signifikant reduceret i forhold til *baseline* hos patienter behandlet med tocilizumab sammenlignet med placebo (justerede gennemsnitlige ændringer på -14,3 *versus* -11,4; $p = 0,0435$). Lægernes globale vurdering af sygdomsaktivitet, målt på en 0-100 mm skala, viste en større reduktion i sygdomsaktivitet for tocilizumab sammenlignet med placebo (justerede gennemsnitlige ændringer på -45 mm *versus* -35,2 mm; $p = 0,0031$).

Den justerede gennemsnitlige ændring i smerte-VAS efter 40 ugers tocilizumab-behandling på en 0-100 mm skala var 32,4 mm sammenlignet med en reduktion på 22,3 mm for placebo-behandlede patienter (høj statistisk signifikans, $p = 0,0076$).

ACR-responssrater var numerisk lavere for patienter, som tidligere havde været i biologisk behandling, som vist i tabel 10 nedenfor.

Tabel 10. Antal og andel af patienter med en JIA-ACR30-flare samt andel af patienter med JIA-ACR30/50/70/90-respons ved uge 40, afhængigt af tidligere brug af biologiske lægemidler (ITT-population – del II af studiet)

	Placebo		Tocilizumab	
	Ja (n = 23)	Nej (n = 58)	Ja (n = 27)	Nej (n = 55)
Tidligere biologisk behandling				
JIA-ACR30-flare	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)

Tidligere biologisk behandling	Placebo		Tocilizumab	
	Ja (n = 23)	Nej (n = 58)	Ja (n = 27)	Nej (n = 55)
JIA-ACR90-respons	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Patienter, der var randomiseret til tocilizumab, havde færre ACR30-flare-episoder og et højere samlet ACR-respons end patienter, som fik placebo. Dette var uafhængigt af tidligere behandling med et biologisk lægemiddel.

COVID-19

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med tocilizumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af COVID-19.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Intravenøs anvendelse

Patienter med reumatoid artrit

Tocilizumabs farmakokinetik blev bestemt ved en populationsfarmakokinetisk analyse af en database, som omfattede 3.552 patienter med reumatoid artrit, som fik 4 eller 8 mg/kg tocilizumab som i.v.-infusion over 1 time hver 4. uge i 24 uger eller 162 mg tocilizumab subkutant enten ugentligt eller hver anden uge i 24 uger.

Følgende parametre (ventede middelværdi \pm SD) blev beregnet for en dosis på 8 mg/kg tocilizumab hver 4. uge: Arealet under kurven ved *steady-state* (AUC) = 38.000 ± 13.000 timer \cdot μ g/ml, *trough*-koncentration (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml og maksimumkoncentration (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml. Akkumulationsratioer for AUC og C_{\max} var små, hhv. 1,32 og 1,09. Akkumulationsratioen var højere for C_{\min} (2,49), hvilket var forventet på grund af bidraget fra den non-lineære clearance ved lavere koncentrationer. *Steady-state* for C_{\max} blev nået efter første indgift, mens *steady-state* for AUC og C_{\min} blev nået efter hhv. 8 og 20 uger. AUC, C_{\min} og C_{\max} for tocilizumab steg med øget legemsvægt. Ved legemsvægt ≥ 100 kg var den forventede gennemsnitlige (\pm SD) *steady-state*-AUC, $-C_{\min}$ og $-C_{\max}$ for tocilizumab hhv. 50.000 ± 16.800 μ g \cdot timer/ml, $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml og $226 \pm 50,3$ μ g/ml, hvilket er højere end de gennemsnitlige eksponeringsværdier for patientpopulationen (dvs. alle legemsvægte) rapporteret ovenfor. Dosis-respons-kurven for tocilizumab flader ud ved højere eksponering, hvilket resulterer i mindre virkningsgevinst for hver trinvis forøgelse af tocilizumab-koncentrationen, således at klinisk relevante stigninger i virkning ikke blev vist hos patienter, som blev behandlet med > 800 mg tocilizumab. Tocilizumab-doser over 800 mg pr. infusion anbefales derfor ikke (se pkt. 4.2).

COVID-19-patienter

Farmakokinetikken for tocilizumab blev beskrevet ved hjælp af en populationsfarmakokinetisk analyse af en database bestående af 380 voksne COVID-19-patienter i studie WA42380 (COVACTA) og studie CA42481 (MARIPOSA), som blev behandlet med en enkelt infusion med 8 mg/kg tocilizumab eller to infusioner med mindst 8 timers mellemrum. De følgende parametre (forventet middelværdi \pm SD) blev beregnet for en dosis på 8 mg/kg tocilizumab: areal under kurven over 28 dage (AUC₀₋₂₈) = $18.312 (5.184)$ time \cdot μ g/ml, koncentration på dag 28 ($C_{\text{dag}28}$) = $0,934 (1,93)$ μ g/ml og maksimal koncentration (C_{\max}) = $154 (34,9)$ μ g/ml. AUC₀₋₂₈, $C_{\text{dag}28}$ og C_{\max} efter to doser på 8 mg/kg tocilizumab med 8 timers mellemrum blev også beregnet (forventet middelværdi \pm SD): $42.240 (11520)$ time \cdot μ g/ml og henholdsvis $8,94 (8,5)$ μ g/ml og $296 (64,7)$ μ g/ml.

Fordeling

Hos patienter med reumatoid artrit, var det centrale fordelingsvolumen 3,72 l og det perifere fordelingsvolumen 3,35 l. Det resulterede i et fordelingsvolumen ved *steady-state* på 7,07 l.

Hos voksne COVID-19-patienter var det centrale fordelingsvolumen 4,52 l, den perifere fordelingsvolumen var 4,23 l, hvilket gav et fordelingsvolumen på 8,75 l.

Elimination

Efter intravenøs indgift undergår tocilizumab en dobbelt elimination fra cirkulationen, en der følger en lineær clearance og en der følger en koncentrationsafhængig non-lineære clearance. Hos patienter med reumatoid artrit var den lineære clearance 9,5 ml/t. Hos voksne COVID-19-patienter var den lineære clearance 17,6 ml/t hos patienter med ordinalskalakategori 3 (OS 3, patienter med behov for supplerende ilt) ved *baseline*, 22,5 ml/t hos patienter med OS 4 (patienter med behov for ilt med højt flow eller non-invasiv ventilering) ved *baseline*, 29 ml/t hos patienter med OS 5 (patienter med behov for mekanisk ventilering) ved *baseline* og 35,4 ml/t hos patienter med OS 6 (patienter med behov for ECMO-behandling (ekstrakorporeal membranoxygenering) eller mekanisk ventilering og yderligere organstøtte) ved *baseline*. Den koncentrationsafhængige non-lineære clearance spiller en væsentlig rolle ved lave koncentrationer af tocilizumab. Når den non-lineære clearance-*pathway* først er mættet, ved højere koncentrationer af tocilizumab, bestemmes clearance hovedsageligt af den lineære clearance.

Hos patienter med reumatoid artrit var halveringstiden ($t_{1/2}$) af tocilizumab koncentrationsafhængig. Ved *steady-state* efter en dosis på 8 mg/kg hver 4. uge aftog den effektive $t_{1/2}$ fra 18 dage til 6 dage ved faldende koncentrationer inden for et dosisinterval.

Hos COVID-19-patienter var serum-koncentrationer under kvantificeringsgrænsen efter i gennemsnit 35 dage efter én infusion af intravenøs tocilizumab 8 mg/kg.

Linearitet

Tocilizumabs farmakokinetiske parametre ændrede sig ikke med tiden. Der blev set en mere end dosisproportional stigning i AUC og C_{\min} efter doser på 4 og 8 mg/kg hver 4. uge. C_{\max} øgedes dosisproportionalt. Ved *steady-state* var de forventede værdier for AUC og C_{\min} hhv. 3,2 og 30 gange højere efter 8 mg/kg, sammenlignet med 4 mg/kg.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke gennemført formelle kliniske studier af virkningen af nedsat nyrefunktion på tocilizumabs farmakokinetik. De fleste patienter i den populationsfarmakokinetiske analyse havde normal eller let nedsat nyrefunktion. Let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 80 ml/min og ≥ 50 ml/min iht. Cockcroft-Gault) påvirkede ikke tocilizumabs farmakokinetik.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført formelle studier af virkningen af nedsat leverfunktion på tocilizumabs farmakokinetik.

Alder, køn og etnicitet

Populationsfarmakokinetiske analyser af patienter med reumatoid artrit og COVID-19 viste, at alder, køn og race ikke påvirkede tocilizumabs farmakokinetik.

Resultaterne af den populationsfarmakokinetiske analyse for COVID-19-patienter bekræftede, at legemsvægt og sværhedsgrad af sygdommen begge er kovariater, som har en mærkbar indvirkning på den lineære clearance for tocilizumab.

sJIA-patienter

Tocilizumabs farmakokinetik blev bestemt ved en populationsfarmakokinetisk analyse af en database, som omfattede 140 sJIA-patienter behandlet med 8 mg/kg intravenøst hver 2. uge (patienter med en legemsvægt ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenøst hver 2. uge (patienter med en legemsvægt < 30 kg),

162 mg subkutant hver uge (patienter med en legemsvægt ≥ 30 kg), 162 mg subkutant hver 10. dag eller hver 2. uge (patienter med en legemsvægt < 30 kg).

Tabel 11. Forventet gennemsnit \pm standardafvigelser på farmakokinetiske parametre ved *steady-state* efter intravenøs dosering hos sJIA-patienter

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

* $\tau = 2$ uger for intravenøse regimer

Efter intravenøs dosering, var ca. 90 % af *steady-state* opnået ved uge 8 for både 12 mg/kg (legemsvægt < 30 kg) og 8 mg/kg (legemsvægt ≥ 30 kg), ved doseringsregimer på hver 2. uge.

Hos sJIA-patienter var det centrale fordelingsvolumen 1,87 l og det perifere fordelingsvolumen 2,14 l, hvilket resulterede i et fordelingsvolumen ved *steady-state* på 4,01 l. Den lineære clearance, estimeret som en parameter ved den populationsfarmakokinetiske analyse, var 5,7 ml/time.

Ved uge 12 er tocilizumabs halveringstid hos sJIA-patienter op til 16 dage for de to vægtkategorier (8 mg/kg for legemsvægt ≥ 30 kg eller 12 mg/kg for legemsvægt < 30 kg).

pJIA-patienter

Tocilizumabs farmakokinetik hos patienter med pJIA blev karakteriseret med en farmakokinetisk populationsanalyse, som inkluderede 237 patienter, som blev behandlet med 8 mg/kg intravenøst hver 4. uge (patienter med en legemsvægt ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravenøst hver 4. uge (patienter med en legemsvægt < 30 kg), 162 mg subkutant hver 2. uge (patienter med en legemsvægt ≥ 30 kg) eller 162 mg subkutant hver 3. uge (patienter med en legemsvægt < 30 kg).

Tabel 12. Forventet gennemsnit \pm standardafvigelser på farmakokinetiske parametre ved *steady-state* efter intravenøs dosering hos pJIA patienter

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

* $\tau = 4$ uger for intravenøse regimer

Efter intravenøs dosering var ca. 90 % af *steady-state* opnået ved uge 12 for en dosis på 10 mg/kg (legemsvægt < 30 kg) og ved uge 16 for en dosis på 8 mg/kg (legemsvægt ≥ 30 kg).

Halveringstiden for tocilizumab hos pJIA-patienter er op til 16 dage for de to vægtkategorier (8 mg/kg ved en legemsvægt ≥ 30 kg og 10 mg/kg ved en legemsvægt < 30 kg) i et dosisinterval ved *steady-state*.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Der er ikke udført studier for karcinogenicitet, da IgG1-monoklonale antistoffer ikke anses for at have karcinogent potentiale.

De foreliggende non-kliniske data viste virkningen af IL-6 på malign progression og forskellige cancertypers resistens overfor apoptose. Disse data tyder ikke på en relevant risiko for initiering og progression af cancer under behandling med tocilizumab. Der blev desuden ikke observeret prolifererende læsioner i et 6-måneders kronisk toksicitetsstudie hos cynomolgusaber eller hos IL-6-deficiente mus.

De foreliggende non-kliniske data tyder ikke på en virkning på fertiliteten under behandling med tocilizumab. I et kronisk toksicitetsstudie hos cynomolgusaber blev der ikke set virkninger på endokrint aktive organer og organer i det reproduktive system, og reproduktionsevnen var ikke påvirket hos IL-6-deficiente mus. Der blev ikke set direkte eller indirekte skadelig virkning på graviditet eller embryonal-føtal udvikling efter indgift af tocilizumab hos cynomolgusaber i den tidlige graviditet. Der blev dog set en mindre stigning i antallet af aborter/embryonal-føtal død efter høj systemisk eksponering i højdosisgruppen (> 100 gange human eksponering), som fik 50 mg/kg/dag, sammenlignet med placebo og andre lavdosisgrupper. Selvom IL-6 ikke synes at være et kritisk cytokin over for føtal vækst eller immunologisk kontrol af den maternelle/føtale interface, kan en forbindelse mellem disse fund og tocilizumab ikke udelukkes.

Behandling med en murin analog førte ikke til toksicitet hos unge mus. Specielt var der ingen hæmning af knoglevækst, immunfunktion eller kønsmodning.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharose (E 473)
Polysorbat 80 (E 433)
L-histidin
L-histidinhydrochloridmonohydrat
Argininhydrochlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

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

Fortyndet lægemiddel

Kemisk og fysisk stabilitet i brug efter fortynding i 9 mg/ml natriumchloridopløsning er påvist i 48 timer ved 30 °C og i op til 4 dage i køleskab ved 2 °C – 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den klargjorte opløsning i 9 mg/ml natriumchlorid til injektionsvæske, opløsning anvendes omgående. Hvis den ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og opbevaringsbetingelser før anvendelsen brugerens ansvar. Opbevaringen bør normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre fortyndingen fandt sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset/hætteglassene i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Tocilizumab leveres i hætteglas (type I glas) med prop (butylgummi) indeholdende 4 ml, 10 ml eller 20 ml koncentrat. Pakningsstørrelser på 1 og 4 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Instrukser for fortynding før indgivelse

Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse. Kun opløsninger, som er klare til opaliserende, farveløse til lysegule og fri for synlige partikler, må fortyndes. Brug en steril nål og sprøjte til at forberede tocilizumab.

Patienter med reumatoid artrit og COVID-19

Et volumen, som svarer til det volumen tocilizumab-koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 100 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Det nødvendige volumen tocilizumab-koncentrat (0,4 ml/kg) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 100 ml. Det samlede volumen skal være 100 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse.

Brug i den pædiatriske population

sJIA- og pJIA-patienter \geq 30 kg

Et volumen, som svarer til det volumen tocilizumab-koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 100 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Det nødvendige volumen tocilizumab-koncentrat (**0,4 ml/kg**) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 100 ml. Det samlede volumen skal være 100 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse.

sJIA-patienter $<$ 30 kg

Et volumen, som svarer til det volumen tocilizumab-koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 50 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Det nødvendige volumen tocilizumab-koncentrat (**0,6 ml/kg**) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 50 ml. Det samlede

volumen skal være 50 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse.

pJIA-patienter < 30 kg

Et volumen, som svarer til det volumen tocilizumab-koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 50 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Det nødvendige volumen af tocilizumab-koncentrat (**0,5 ml/kg**) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 50 ml. Det samlede volumen skal være 50 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse.

Tocilizumab er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
Badhoevedorp, 1171 LP
Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udlevere en undervisningspakke, som dækker de terapeutiske indikationer reumatoid arthritis, sJIA og pJIA, til alle læger, som forventes at skulle udskrive/anvende Tofidence. Undervisningspakken skal indeholde følgende:

- Informationsmateriale til lægen

- Informationsmateriale til sygeplejersken
- Informationsmateriale til patienten

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal forud for distribution af undervisningspakken blive enig med den kompetente nationale myndighed om indholdet og formatet af undervisningsmaterialet samt en kommunikationsplan (herunder distributionsmetoder).

Informationsmaterialet til lægen skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Reference til produktresuméet (f.eks. link til EMAs hjemmeside)
- Dosisberegning (RA-, sJIA- og pJIA-patienter), fremstilling af infusionen og infusionshastigheden
- Risikoen for alvorlige infektioner
 - Produktet skal ikke administreres til patienter med aktiv infektion eller mistanke om infektion
 - Produktet kan mindske tegn og symptomer på en akut infektion og derved forsinke diagnosen
- Risikoen for levertoksicitet
 - Der skal udvises forsigtighed, hvis det overvejes at påbegynde behandling med tocilizumab hos patienter med ALAT eller ASAT, der er forhøjet til > 1,5 gange øvre normalgrænse. Behandlingen bør ikke anvendes til patienter med forhøjet ALAT eller ASAT, der er > 5 gange øvre normalgrænse.
 - Hos patienter med reumatoid arthritis, pJIA og sJIA bør ALAT/ASAT-værdier kontrolleres hver 4. til 8. uge i de første 6 måneder af behandlingen og derefter hver 12. uge. De anbefalede dosisændringer samt seponering af behandling med tocilizumab baseret på aminotransferaser skal være i overensstemmelse med produktresuméets pkt. 4.2.
- Risiko for gastrointestinale perforationer, specielt hos patienter der tidligere har oplevet diverticulitis eller blødninger i mave-tarm-kanalen
- Detaljer om rapportering af alvorlige bivirkninger
- Informationsmaterialet til patienten (skal gives til patienten af sundhedspersoner)
- Vejledning til diagnosticering af makrofag-aktiveringssyndrom hos sJIA-patienter
- Anbefalinger vedrørende afbrydelse af dosering hos sJIA- og pJIA-patienter

Informationsmaterialet til sygeplejersken skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Forebyggelse af medicinske fejl og reaktioner på infusionen
 - Fremstilling af infusionen
 - Infusionshastighed
- Monitorering af reaktioner på infusionen hos patienten
- Detaljer om rapportering af alvorlige bivirkninger

Informationsmaterialet til patienten skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Indlægsseddel (f.eks. link til EMAs hjemmeside)
- Patientkort
 - til at gøre opmærksom på risikoen for at få infektioner, som kan blive alvorlige, hvis de ikke behandles. Desuden skal der gøres opmærksom på, at tidligere infektioner kan blusse op igen.
 - til at gøre opmærksom på risikoen for at patienter, som får Tofidence, kan udvikle komplikationer til diverticulitis, og at disse komplikationer kan blive alvorlige, hvis de ikke behandles.
 - til at gøre opmærksom på risikoen for at patienter, som får Tofidence, kan udvikle alvorlige leverskader. Patienterne skal monitoreres for leverfunktion. Patienterne skal gøres opmærksom på at kontakte lægen straks, hvis de oplever nogen tegn og symptomer på levertoksicitet herunder træthed, mavesmerter og gulsot.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tofidence 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
tocilizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 80 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Saccharose, polysorbat 80, L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, argininhydrochlorid og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

80 mg/4 ml

1 hætteglas a 4 ml

4 hætteglas a 4 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs infusion efter fortynding.
Det fortyndede præparat skal bruges omgående.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

2. ADMINISTRATIONSMETODE

i.v. infusion

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

80 mg/4 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tofidence 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
tocilizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 200 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Saccharose, polysorbat 80, L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, argininhydrochlorid og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

200 mg/10 ml

1 hætteglas a 10 ml

4 hætteglas a 10 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs infusion efter fortynding.
Det fortyndede præparat skal bruges omgående.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

2. ADMINISTRATIONSMETODE

i.v. infusion

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

200 mg/10 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tofidence 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
tocilizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 400 mg tocilizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Saccharose, polysorbat 80, L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, argininhydrochlorid og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

400 mg/20 ml

1 hætteglas a 20 ml

4 hætteglas a 20 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs infusion efter fortynding.
Det fortyndede præparat skal bruges omgående.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

2. ADMINISTRATIONSMETODE

i.v. infusion

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

400 mg/20 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Tofidence 20 mg/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning tocilizumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Udover denne indlægsseddel får du udleveret et **patientkort**, som indeholder vigtige oplysninger om sikkerhed, som du skal være opmærksom på før og under behandlingen med Tofidence 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Tofidence
3. Sådan får du Tofidence
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tofidence indeholder det aktive stof tocilizumab, som er et protein fremstillet ud fra specifikke immune celler (monoklonalt antistof), som blokerer virkningen af et specielt protein (cytokin), som kaldes interleukin-6. Proteinet er involveret i betændelsesprocesser i kroppen. Ved at blokere disse processer, kan betændelsen (inflammationen) i kroppen nedsættes. Tofidence nedsætter symptomer som f.eks. smerter og hævelse i dine led og kan medvirke til, at du nemmere kan udføre dine daglige opgaver. Tofidence er vist at kunne forsinke skaden på brusk og knogler i leddene, som sygdommen forårsager, samt forbedre din evne til at udføre normale daglige aktiviteter.

- **Tofidence anvendes til at behandle voksne** med moderat til svær aktiv leddegigt (en autoimmun sygdom), hos hvem tidligere behandling ikke har virket godt nok. Tofidence gives normalt sammen med methotrexat. Tofidence kan dog også gives alene, hvis din læge mener, at methotrexat ikke egner sig til dig.
- **Tofidence kan også anvendes til at behandle voksne** med svær, aktiv og fremskridende leddegigt, hvis de ikke tidligere er blevet behandlet med methotrexat.
- **Tofidence anvendes til at behandle børn med *aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit (sJIA)***. Tofidence anvendes til børn, som er 2 år eller ældre, med **aktiv sJIA**. sJIA er en inflammations (betændelseslignende)-sygdom, som forårsager smerte og hævelse i et eller flere led samt feber og udslæt. Tofidence anvendes til at lindre symptomerne på sJIA og kan gives i kombination med methotrexat eller alene.

- **Tofidence anvendes til at behandle børn med *aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)*.** Tofidence anvendes til børn, som er 2 år eller ældre, med **aktiv pJIA**. pJIA er en inflammations (betændelseslignende)-sygdom, som forårsager smerte og hævelse i et eller flere led. Tofidence anvendes til at lindre symptomerne på pJIA og kan gives i kombination med methotrexat eller alene.
- **Tofidence anvendes til at behandle voksne** med coronavirussygdom 2019 (COVID-19), som får systemiske kortikosteroider og har behov for supplerende ilt eller mekanisk ventilering.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Tofidence

Du må ikke få Tofidence

- hvis du er **allergisk** over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tofidence (angivet i punkt 6).
- hvis du har en aktiv og alvorlig infektion.

Hvis noget af det ovenstående passer på dig, skal du fortælle det til den læge eller den sygeplejerske, som giver dig infusionen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Tofidence.

- Hvis du får **allergiske reaktioner** som f.eks. trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, svær svimmelhed eller omtågethed, hævede læber eller udslæt under eller efter infusionen, **skal du omgående fortælle det til din læge.**
- Hvis du har en **infektion**, uanset hvilken, herunder infektioner af kort eller lang varighed, eller hvis du tit får infektioner. **Fortæl det omgående til din læge**, hvis du føler dig utilpas. Tofidence kan nedsætte kroppens evne til at bekæmpe infektioner og kan forværre en eksisterende infektion eller øge risikoen for at få en ny infektion.
- Hvis du har haft **tuberkulose**, skal du fortælle det til din læge. Din læge vil undersøge dig for symptomer på tuberkulose, før du begynder behandlingen med Tofidence. Hvis du får symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller nogen anden infektion under eller efter behandlingen, skal du omgående fortælle det til din læge.
- Hvis du tidligere har haft **sår i mave-tarm-kanalen** eller **betændelse i udposning i mave-tarm-kanalen**, skal du fortælle det til din læge. Symptomerne kan være mavesmerter og uforklarlige ændringer i afføringsmønster med feber.
- Hvis du har en **leversygdom**, skal du fortælle det til lægen. Lægen vil måske tage en blodprøve for at undersøge din leverfunktion.
- **Hvis du eller dit barn er blevet vaccineret for nylig** (både børn og voksne) eller planlægger at blive det, skal du fortælle det til lægen. Alle patienter, især børn, bør forud for påbegyndelse af Tofidence-behandling bringes ajour med alle vaccinationer, medmindre akut behandling er påkrævet. Visse typer af vacciner må ikke gives samtidig med, at du får Tofidence.
- Fortæl det til din læge, hvis du har **kræft**. Lægen vil tage stilling til, om du stadig kan behandles med Tofidence.
- Fortæl det til din læge, hvis du har **tegn på, at du kan udvikle hjerte-kar-sygdomme**, som f.eks. forhøjet blodtryk eller forhøjet kolesterol. Disse faktorer skal kontrolleres under behandlingen med Tofidence.
- Hvis du har problemer med din **nyrefunktion**, vil din læge følge dig.

- Hvis du har **vedvarende hovedpine**.

Før og under din behandling med Tofidence, vil lægen tage blodprøver for at undersøge, om du har et lavt antal hvide blodlegemer eller blodplader, eller om du har forhøjede leverenzzymer.

Børn og unge

Tofidence bør ikke anvendes til børn under 2 år.

Hvis et barn tidligere har haft **makrofag aktiveringsyndrom** (aktivering og ukontrolleret vækst af specifikke blodceller), skal du fortælle det til barnets læge. Lægen skal beslutte, om barnet alligevel kan få Tofidence.

Brug af andre lægemidler sammen med Tofidence

Fortæl altid lægen, hvis du (eller dit barn) tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som er købt uden recept. Tofidence kan påvirke virkningen af nogle typer lægemidler, og det kan blive nødvendigt at ændre deres dosis. Hvis du/barnet bruger lægemidler, som indeholder et af følgende aktive stoffer, **skal du fortælle det til lægen**:

- methylprednisolon eller dexamethason, som bruges til at nedsætte **betændelse (inflammation)**
- simvastatin eller atorvastatin, som bruges til at **nedsætte kolesterolniveauet**
- calciumantagonist, f. eks. amlodipin, som bruges til at **nedsætte blodtrykket**
- theophyllin, som bruges til at behandle **astma**
- warfarin eller phenprocoumon, som bruges til at **fortynde blodet (forebygge blodpropper)**
- phenytoin, som bruges til at behandle **kramper**
- ciclosporin, som bruges til at **dæmpe immunsystemet** i forbindelse med organtransplantation
- benzodiazepin, f.eks. temazepam, som bruges til at **behandle angst**.

Tofidence bør ikke bruges til behandling af leddegigt, sJIA eller pJIA sammen med andre biologiske lægemidler på grund af manglende klinisk erfaring.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Tofidence må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er i den fødedygtige alder, skal du bruge sikker prævention, så længe du bruger Tofidence og i op til 3 måneder efter behandlingen.

Stop med at amme, hvis du skal i behandling med Tofidence, og kontakt lægen. Du må ikke begynde at amme igen, før der er gået mindst 3 måneder, efter behandlingen med Tofidence er ophørt. Det er ukendt, om Tofidence udskilles i mælken.

Tilgængelige data tyder ikke på, at frugtbarheden påvirkes under denne behandling.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan forårsage svimmelhed. Hvis du føler dig svimmel, skal du lade være med at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner.

3. Sådan får du Tofidence

Dette lægemiddel må kun udleveres efter ordination på recept udstedt af en begrænset lægegruppe.

Du vil få Tofidence **som et drop i en vene af en læge eller en sygeplejerske**. De vil fortynde opløsningen, give den intravenøse infusion og overvåge dig under og efter behandlingen.

Voksne patienter med leddegigt

Den normale dosis Tofidence er 8 mg pr. kg kropsvægt. Afhængig af, hvordan du reagerer, vil din læge måske nedsætte dosis til 4 mg pr. kg og om nødvendigt hæve den igen til 8 mg pr. kg.

Voksne vil få Tofidence én gang hver 4. uge gennem et drop i en vene (intravenøs infusion). Infusionen tager én time.

Børn med sJIA (2 år og ældre)

Den normale dosis Tofidence afhænger af din/barnets vægt.

- Hvis barnet vejer mindre end 30 kg, er dosis **12 mg pr. kg kropsvægt**
- Hvis du/barnet vejer 30 kg eller mere, er dosis **8 mg pr. kg kropsvægt**

Dosis beregnes ved hver administration på baggrund af din/barnets vægt.

Børn med sJIA vil få Tofidence én gang hver 2. uge gennem et drop i en vene (intravenøs infusion). Infusionen tager én time.

Børn med pJIA (2 år og ældre)

Den normale dosis Tofidence afhænger af din/barnets vægt.

- Hvis barnet vejer mindre end 30 kg, er dosis **10 mg pr. kg kropsvægt**
- Hvis du/barnet vejer 30 kg eller mere, er dosis **8 mg pr. kg kropsvægt**

Dosis beregnes ved hver administration på baggrund af din/barnets vægt.

Børn med pJIA vil få Tofidence én gang hver 4. uge gennem et drop (intravenøs infusion). Infusionen tager én time.

Patienter med COVID-19

Den sædvanlige dosis Tofidence er **8 mg for hvert kg kropsvægt**. Det kan være nødvendigt med en anden dosis.

Hvis du har fået for meget Tofidence

Det er ikke sandsynligt, at du får for meget Tofidence, da du får det af en læge eller sygeplejerske. Hvis du er i tvivl, skal du kontakte lægen.

Hvis du har glemt at få en dosis Tofidence

Det er ikke sandsynligt, at du glemmer en dosis Tofidence, da du får det af en læge eller sygeplejerske. Hvis du er i tvivl, skal du kontakte lægen eller sygeplejersken.

Hvis du holder op med at få Tofidence

Beslutningen om at stoppe behandlingen med Tofidence aftales med din læge.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Der kan forekomme bivirkninger i op til 3 måneder efter, du har fået sidste dosis Tofidence.

Alvorlige bivirkninger, kontakt omgående lægen.

Disse er almindelige og kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

Allergiske reaktioner under eller efter infusion:

- problemer med at trække vejret, trykken for brystet og svimmelhed
- udslæt, kløe, nældefeber, hævelse af læber, tunge eller ansigt.

Hvis du bemærker nogen af de ovenstående symptomer, kontakt **omgående** lægen.

Tegn på alvorlige infektioner:

- feber og kulderystelser
- blister i munden eller på huden
- ondt i maven.

Tegn og symptomer på leverskader:

Disse er sjældne og kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- træthed
- mavesmerter
- gulsot (gulfarvning af hud eller øjne).

Hvis du får nogen af disse symptomer, skal du fortælle det til lægen **så snart som muligt**.

Meget almindelige bivirkninger: *Kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer*

- luftvejsinfektioner i de øvre luftveje med typiske symptomer som f.eks. hoste, stoppet næse, løbende næse, ondt i halsen og hovedpine
- højt indhold af fedt (kolesterol) i blodet.

Almindelige bivirkninger: *Kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer*

- lungebetændelse (pneumoni)
- helvedesild (herpes zoster)
- forkølelsessår (oral herpes simplex), blistre
- hudinfektioner (cellulitis) nogle gange med feber og kulderystelser
- udslæt og kløe, nældefeber
- overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner)
- infektion i øjnene
- hovedpine, svimmelhed, højt blodtryk
- sår i munden, mavesmerter
- væskeophobning (ødem) i benene, vægtøgning
- hoste, åndenød
- lavt antal hvide blodlegemer i blodprøverne (neutropeni, leukopeni)
- unormale leverprøver (forhøjede aminotransferaser)
- forhøjet bilirubin vist ved blodprøver
- lavt niveau af fibrinogen i blodet (et protein der gør at blodet størkner).

Ikke almindelige bivirkninger: *Kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer*

- betændelse i udposning i mave-tarm-kanalen (som viser sig ved feber, kvalme, diarré, forstoppelse eller mavesmerter)
- røde, hævede (betændte) områder i munden
- højt fedtindhold i blodet (triglycerider)
- mavesår
- nyresten
- nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlen (nedsat stofskifte).

Sjældne bivirkninger: *Kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer*

- Stevens-Johnsons syndrom (hududslæt, som kan medføre voldsomme blærer og afskalning af huden)
- dødelig allergisk reaktion (anafylaksi [dødelig])
- leverbetændelse (hepatitis), gulsot.

Meget sjældne bivirkninger: *Kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer*

- lavt antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader vist ved blodprøver
- leversvigt.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel.

Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

Børn med systemisk juvenil idiopatisk artrit

Generelt svarede bivirkningerne hos sJIA-patienter til de typer af bivirkninger, som ses hos voksne patienter med leddegigt. Dog blev følgende bivirkninger set hyppigere: infektion i næse og hals, diarré, nedsat antal hvide blodlegemer og forhøjede leverenzymmer.

Børn med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Generelt svarede bivirkningerne hos pJIA-patienter til de typer af bivirkninger, som ses hos voksne patienter med leddegigt. Dog blev følgende bivirkninger set hyppigere: infektion i næse og hals, hovedpine, kvalme samt nedsat antal hvide blodlegemer.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, som står på den ydre æske og på hætteglassenes etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar hætteglassene i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Oplysninger om opbevaring og hvornår tocilizumab skal bruges, når det er fortyndet og klart til brug, er beskrevet i punktet ”Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner”.

Opbevar hætteglasset/hætteglassene i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere information

Tofidence indeholder:

- Aktivt stof: tocilizumab.
Hvert 4 ml hætteglas indeholder 80 mg tocilizumab (20 mg/ml).
Hvert 10 ml hætteglas indeholder 200 mg tocilizumab (20 mg/ml).
Hvert 20 ml hætteglas indeholder 400 mg tocilizumab (20 mg/ml).
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose (E 473), polysorbit 80 (E 433), L-histidin, L-histidinhydrochlorid, argininhydrochlorid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Tofidence er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Koncentratet er en klar til opaliserende, farveløs til lysegul væske.

Tofidence leveres i et hætteglas (type I glas) med prop (butylgummi) indeholdende 4 ml, 10 ml eller 20 ml koncentrat. Pakningsstørrelser med 1 og 4 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 78 79 37 53

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 210 877 1500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 407

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 5715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Instrukser for fortynding før indgivelse

Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse. Kun opløsninger, som er klare til opaliserende, farveløse til lysegule og fri for synlige partikler, må fortyndes. Brug en steril nål og sprøjte til at forberede Tofidence.

Patienter med reumatoid artrit og COVID-19

Et volumen, som svarer til det volumen Tofidence-koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 100 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Det nødvendige volumen Tofidence-koncentrat (0,4 ml/kg) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 100 ml. Det samlede volumen skal være 100 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse.

Brug i den pædiatriske population

sJIA- og pJIA-patienter \geq 30 kg

Et volumen, som svarer til det volumen Tofidence-koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 100 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Det nødvendige volumen Tofidence-koncentrat (**0,4 ml/kg**) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 100 ml. Det samlede volumen skal være 100 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse.

sJIA-patienter $<$ 30 kg

Et volumen, som svarer til det volumen Tofidence-koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 50 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Det nødvendige volumen Tofidence-koncentrat (**0,6 ml/kg**) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 50 ml. Det samlede volumen skal være 50 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse.

pJIA-patienter $<$ 30 kg

Et volumen, som svarer til det volumen Tofidence-koncentrat, som er nødvendig til patientens dosis, udtages under aseptiske forhold fra en 50 ml infusionspose, som indeholder steril, pyrogenfri natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Det nødvendige volumen af Tofidence-koncentrat (**0,5 ml/kg**) trækkes op af hætteglasset og tilsættes til infusionsposen på 50 ml. Det samlede volumen skal være 50 ml. Bland opløsningen ved at vende posen forsigtigt for at undgå skumdannelse.

Tofidence er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.