

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir

## 1. HEITI LYFS

Tofidence 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 20 mg af tocilizúmabi\*

Hvert hettuglas inniheldur 80 mg af tocilizúmabi\* í 4 ml (20 mg/ml).

Hvert hettuglas inniheldur 200 mg af tocilizúmabi\* í 10 ml (20 mg/ml).

Hvert hettuglas inniheldur 400 mg af tocilizúmabi\* í 20 ml (20 mg/ml).

\*mannaaðlagað (humanized) IgG1 einstofna mótefni gegn manna interleukín-6 (IL-6) viðtaka sem framleitt er með raðbrigða DNA tækni í eggjastokksfrumum úr kínerskum hömstrum (CHO).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær eða ópallýsandi, litlaus eða ljósgul lausn með pH-gildi 5,9–6,5 og osmósuþéttni 140–200 mOsm/kg.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Tofidence ásamt metótrexati (MTX) er ætlað til:

- meðferðar við alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki (RA) hjá fullorðnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með metótrexati.
- meðferðar við miðlungi mikilli eða alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa annaðhvort svarað illa eða ekki þolað fyrri meðferð með einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD) eða TNF (tumour necrosis factor) hemlum.

Þessum sjúklingum má gefa Tofidence sem einlyfja meðferð ef óþol er fyrir metótrexati eða ef áframhaldandi meðferð með metótrexati á ekki við.

Sýnt hefur verið fram á að Tofidence dregur úr hraða versunar liðskemmda samkvæmt mælingum á röntgenmyndum og eykur líkamlega færni þegar það er gefið ásamt metótrexati.

Tofidence er ætlað til meðferðar við COVID-19 hjá fullorðnum sem fá altæka meðferð með barksterum og þurfa á súrefnisgjöf eða öndunarvél að halda.

Tofidence er ætlað til meðferðar við virkri fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum (systemic juvenile idiopathic arthritis; sJIA) hjá sjúklingum 2 ára og eldri, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun

við fyrri meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) og barksterum. Hægt er að gefa Tofidence eitt sér (ef MTX þolist ekki eða meðferð með MTX er ekki viðeigandi) eða ásamt MTX. Tofidence ásamt metótrexati (MTX) er ætlað til meðferðar við fjölliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum (juvenile idiopathic polyarthritis; pJIA) (jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþáttum og útbreidd fjölliðagigt) hjá sjúklingum 2 ára og eldri, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við fyrri meðferð með metótrexati. Hægt er að gefa Tofidence eitt sér ef MTX þolist ekki eða meðferð með MTX er ekki viðeigandi.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsfólk með reynslu í greiningu og meðferð iktsýki, COVID-19, sJIA eða pJIA á að hefja meðferðina.

Allir sjúklingar sem fá tocilizúmab eiga að fá í hendur varúðarkort.

### Skammtar

#### *Sjúklingar með iktsýki*

Ráðlögð skömmun er 8 mg/kg líkamsþyngdar, gefið einu sinni á fjögurra vikna fresti.

Ekki er mælt með stærri skömmum en 800 mg í hverju innrennsli fyrir einstaklinga sem veiga meira en 100 kg (sjá kafla 5.2).

Skammtar yfir 1,2 g hafa ekki verið metnir í klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1).

#### Skammtaaðlaganir vegna rannsóknastofufrávika (sjá kafla 4.4).

- Óeðlileg gildi lifrarensíma

Rannsóknastofugildi	Aðgerð
> 1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda (ULN)	Breytið skammti af samtímis gefnu metótrexati ef það á við.  Ef hækkunarir eru viðvarandi á þessu skammtabili á að minnka tocilizúmab skammt í 4 mg/kg eða rjúfa meðferð með tocilizúmabi þar til alanín amínótransferasi (ALAT) eða aspartat amínótransferasi (ASAT) eru komnir í eðlilegt horf.  Byrjið aftur með 4 mg/kg eða 8 mg/kg ef klínísk þörf er á.
> 3 til 5 x efri mörk eðlilegra gilda  (staðfest með endurteknum prófum, sjá kafla 4.4)	Gera á hlé á gjöf tocilizúmabs þar til gildin eru < 3 x efri mörk eðlilegra gilda og fylgið síðan ráðleggingunum hér fyrir ofan fyrir > 1 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda.  Ef hækkunarir eru viðvarandi > 3 x efri mörk eðlilegra gilda á að stöðva meðferð með tocilizúmabi.
> 5 x efri mörk eðlilegra gilda	Stöðvið meðferð með tocilizúmabi.

- Lítil heildarfjöldi daufkyrninga (ANC)

Ekki er mælt með að hefja meðferð hjá sjúklingum með heildardaufkyrningafjölda (ANC) undir

$2 \times 10^9/l$  ef þeir hafa ekki áður fengið meðferð með tocilizúmabi.

Rannsóknastofugildi (frumur $\times 10^9/l$ )	Aðgerð
Heildardaufkyrningafjöldi $> 1$	Haldið skammti óbreyttum.
Heildardaufkyrningafjöldi 0,5 til 1	Gera á hlé á gjöf tocilizúmabs. Þegar heildardaufkyrningafjöldi eykst í $> 1 \times 10^9/l$ á að byrja aftur með tocilizúmabi 4 mg/kg og auka í 8 mg/kg ef klínísk þörf er á.
Heildardaufkyrningafjöldi $< 0,5$	Stöðvið meðferð með tocilizúmabi.

- Lítill fjöldi blóðflagna

Rannsóknastofugildi (frumur $\times 10^3/\mu l$ )	Aðgerð
50 til 100	Gera á hlé á gjöf tocilizúmabs. Þegar blóðflagnafjöldi er $> 100 \times 10^3/\mu l$ á að byrja aftur með tocilizúmabi 4 mg/kg og auka í 8 mg/kg ef klínísk þörf er á.
$< 50$	Stöðvið meðferð með tocilizúmabi.

### *Sjúklingar með COVID-19*

Ráðlagðir skammtar til meðferðar við COVID-19, gefnir með stöku innrennsli í bláæð á 60 mínútum, eru 8 mg/kg fyrir sjúklinga sem fá altæka meðferð með barksterum og þurfa á súrefnisgjöf eða öndunarvél að halda, sjá kafla 5.1. Ef klínísk teikn eða einkenni versna eða batna ekki fyrsta skammtinn má gefa eitt innrennsli í viðbót með 8 mg/kg af tocilizúmabi. A.m.k. 8 klukkustundir þurfa að vera milli þessara tveggja innrennsla.

Ekki er ráðlagt að gefa einstaklingum sem vega meira en 100 kg stærri skammta en 800 mg í hverju innrennsli (sjá kafla 5.2).

Ekki er ráðlagt að gefa sjúklingum með COVID-19 tocilizúmab ef þeir eru með einhver eftirtalinna frávika í rannsóknum:

Rannsóknir	Gildi	Aðgerðir
Lifrabensím	$\geq 10 \times$ efri mörk eðlilegra gilda	Gjöf tocilizúmabs er ekki ráðlögð
Heildarfjöldi daufkyrninga	$< 1 \times 10^9/l$	
Fjöldi blóðflagna	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

### *Sérstakir sjúklingahópar*

#### Börn

#### Sjúklingar með sJIA

Ráðlögð skömmtun handa sjúklingum eldri en 2 ára er 8 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti hjá sjúklingum sem vega 30 kg eða meira eða 12 mg/kg á 2 vikna fresti hjá sjúklingum sem vega minna en 30 kg. Reikna þarf skammtastærð út frá líkamsþyngd sjúklingsins við hverja lyfjagjöf. Ekki ætti að breyta skammti nema til samræmis við breytingu á líkamsþyngd sjúklings með tíma.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tocilizúmabs við gjöf í bláæð hjá börnum undir 2 ára aldri.

Ráðlagt er að gera hlé á skömmtun tocilizúmabs hjá sJIA sjúklingum vegna eftirtalinna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna í töflunum hér að neðan. Ef við á ætti að breyta eða stöðva skömmtun MTX og/eða annarra lyfja sem eru gefin samtímis og gera hlé á skömmtun tocilizúmabs þar til klínísk staða hefur verið metin. Þar sem margir sjúkdómar geta haft áhrif á gildi rannsóknarniðurstaðna í sJIA ætti að byggja ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna, á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Óeðlileg gildi lifrarensíma

Rannsóknastofugildi	Aðgerð
> 1 til 3 x efri eðlileg mörk (ULN)	Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við  Ef hækkanir eru viðvarandi á þessu skammtabili á að rjúfa meðferð með tocilizúmabi þar til ALAT/ASAT eru komin í eðlilegt horf.
> 3 til 5 x efri eðlileg mörk	Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við  Hættið gjöf tocilizúmabs þar til þau eru < 3 x efri eðlileg gildi og fylgið ráðleggingum hér að framan fyrir > 1 til 3 x efri eðlileg mörk.
> 5 x efri eðlileg mörk	Stöðvið meðferð með tocilizúmabi.  Ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs hjá sJIA sjúklingum vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Lækkaður heildardaufkyrningafjöldi (ANC)

Rannsóknastofugildi (frumur x 10 <sup>9</sup> /l)	Aðgerð
Heildardaufkyrningafjöldi > 1	Haldið skammti óbreyttum.
Heildardaufkyrningafjöldi 0,5 til 1	Hættið gjöf tocilizúmabs.  Þegar heildardaufkyrningafjöldi eykst í > 1 x 10 <sup>9</sup> /l á að hefja aftur meðferð með tocilizúmabi.
Heildardaufkyrningafjöldi < 0,5	Stöðvið meðferð með tocilizúmabi.  Ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs hjá sJIA sjúklingum vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Lækkaður blóðflagnafjöldi

Rannsóknastofugildi (frumur x 10 <sup>3</sup> /μl)	Aðgerð
50 - 100	Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við.  Hættið gjöf tocilizúmabs.  Þegar blóðflagnafjöldi er > 100 x 10 <sup>3</sup> /μl á að hefja aftur meðferð með tocilizúmabi.
< 50	Stöðvið meðferð með tocilizúmabi.  Ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs hjá sJIA sjúklingum vegna afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að hægt sé að meta áhrif tocilizúmab skammtaminnkunar hjá

sJIA sjúklingum með afbrigðilegar rannsóknarniðurstöður.

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að klínískur ávinningur sjáist innan 6 vikna eftir upphaf meðferðar með tocilizúmabi. Ef sjúklingur sýnir engan bata á þessum tíma ætti að íhuga vandlega hvort meðferð skuli haldið áfram.

### Sjúklingar með pJIA

Ráðlögð skömmtun handa sjúklingum eldri en 2 ára er 8 mg/kg líkamsþyngdar á 4 vikna fresti hjá sjúklingum sem veiga 30 kg eða meira eða 10 mg/kg einu sinni á 4 vikna fresti hjá sjúklingum sem veiga minna en 30 kg. Reikna þarf skammtastærð út frá líkamsþyngd sjúklingsins við hverja lyfjagjöf. Ekki ætti að breyta skammti nema til samræmis við breytingu á líkamsþyngd sjúklings.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tocilizúmabs við gjöf í bláæð hjá börnum undir 2 ára aldri.

Ráðlagt er að gera hlé á skömmtun tocilizúmabs hjá pJIA sjúklingum vegna eftirtalinna afbrigðilegra rannsóknaniðurstaðna í töflunum hér að neðan. Ef við á ætti að breyta eða stöðva skömmtun MTX og/eða annarra lyfja sem eru gefin samtímis og gera hlé á skömmtun tocilizúmabs þar til klínísk staða hefur verið metin. Þar sem margir sjúkdómar geta haft áhrif á gildi rannsóknaniðurstaðna í pJIA ætti að byggja ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs vegna afbrigðilegra rannsóknaniðurstaðna, á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Óeðlileg gildi lifrarensíma

Rannsóknastofugildi	Aðgerð
> 1 til 3 x efri eðlileg mörk (ULN)	Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við.  Ef hækkanir eru viðvarandi á þessu skammtabili á að rjúfa meðferð með tocilizúmabi þar til ALAT/ASAT eru komin í eðlilegt horf.
> 3 til 5 x efri eðlileg mörk	Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við.  Hættið gjöf tocilizúmabs þar til gildin eru < 3 x efri eðlileg gildi og fylgið ráðleggingum hér að framan fyrir > 1 til 3 x efri eðlileg mörk.
> 5 x efri eðlileg mörk	Stöðvið meðferð með tocilizúmabi.  Ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs hjá pJIA sjúklingum vegna afbrigðilegra rannsóknaniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Lækkaður heildardaufkyrningafjöldi (ANC)

Rannsóknastofugildi (frumur x 10 <sup>9</sup> /l)	Aðgerð
Heildardaufkyrningafjöldi > 1	Haldið skammti óbreyttum.
Heildardaufkyrningafjöldi 0,5 til 1	Hættið gjöf tocilizúmabs.  Þegar heildardaufkyrningafjöldi eykst í > 1 x 10 <sup>9</sup> /l á að hefja aftur meðferð með tocilizúmabi.
Heildardaufkyrningafjöldi < 0,5	Stöðvið meðferð með tocilizúmabi.  Ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs hjá pJIA sjúklingum vegna afbrigðilegra rannsóknaniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

- Lækkaður blóðflagnafjöldi

Rannsóknastofugildi (frumur x 10 <sup>3</sup> /μl)	Aðgerð
50 - 100	Breytið skammti af samtímis gefnu MTX ef það á við.  Hættið gjöf tocilizúmabs.  Þegar blóðflagnafjöldi er > 100 x 10 <sup>3</sup> /μl á að hefja aftur meðferð með tocilizúmabi.
< 50	Stöðvið meðferð með tocilizúmabi.  Ákvörðun um að hætta gjöf tocilizúmabs hjá pJIA sjúklingum vegna afbrigðilegra rannsóknaniðurstaðna ætti að byggjast á læknisfræðilegu mati á ástandi sjúklingsins.

Minnkun á skömmtun tocilizúmabs vegna afbrigðilegra rannsóknaniðurstaðna hefur ekki verið rannsökuð hjá pJIA sjúklingum.

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að klínískur ávinningur sjáist innan 12 vikna eftir upphaf meðferðar með tocilizúmabi. Ef sjúklingur sýnir engan bata á þessum tíma ætti að íhuga vandlega hvort meðferð skuli haldið áfram.

#### Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum > 65 ára.

#### Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Tocilizúmab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungi mikla eða mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Fylgjast skal vel með nýrnastarfsemi hjá þessum sjúklingum.

#### Skert lifrarstarfsemi

Tocilizúmab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Því er ekki hægt að ráðleggja skammta.

#### Lyfjagjöf

Eftir þynningu á að gefa sjúklingum með RA, sJIA, pJIA eða COVID-19 tocilizúmab sem innrennsli í bláæð á 1 klukkustund.

#### *Sjúklingar með RA, sJIA, pJIA eða COVID-19 ≥ 30 kg*

Þynna á tocilizúmab í 100 ml lokarúmmál með sæfðu ekki sótthitavaldandi 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, að viðhafðri smitgát.  
Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

#### *Sjúklingar með sJIA og pJIA < 30 kg*

Þynna á tocilizúmab í 50 ml lokarúmmál með sæfðu ekki sótthitavaldandi 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, að viðhafðri smitgát.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Ef teikn eða einkenni innrennslistengdra viðbragða koma fram á að hægja á innrennslinu eða stöðva það og veita viðeigandi lyfja- eða stuðningsmeðferð tafarlaust, sjá kafla 4.4.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar, alvarlegar sýkingar, nema COVID-19 (sjá kafla 4.4).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Sjúklingar með RA, pJIA eða sJIA

##### *Sýkingar*

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar sýkingar, sem stundum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum sem fá ónæmisbælandi lyf, þ.á m. tocilizúmab (sjá kafla 4.8, Aukaverkanir). Ekki má hefja meðferð með tocilizúmabi hjá sjúklingum með virkar sýkingar (sjá kafla 4.3). Rjúfa á gjöf tocilizúmabs ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu þar til búið er að ná tökum á sýkingunni (sjá kafla 4.8). Heilbrigðisstarfsfólk á að gæta varúðar þegar notkun tocilizúmabs er íhuguð hjá sjúklingum með sögu um endurtekna eða langvinnar sýkingar eða annað undirliggjandi ástand (t.d. ristilsarþbólgu, sykursýki og millivefslungnasjúkdóm) sem getur gert sjúklinga móttækilega fyrir sýkingum. Mælt er með að hafa augun opin fyrir alvarlegri sýkingu hjá sjúklingum sem fá líffræðilega meðferð við miðlungsmikilli eða alvarlegri iktsýki, sJIA eða pJIA, þar sem dregið getur úr merkjum og einkennum bráðrar bólgu í tengslum við bælingu á viðbrögðum á bráðastigi. Hafa á í huga áhrif tocilizúmabs á C-gagnverkandi prótein (CRP), daukfyrninga og teikn og einkenni sýkingar þegar verið er að ganga úr skugga um hvort sjúklingur sé með sýkingu. Beina á til sjúklinga þar með talin ung börn með sJIA eða pJIA sem geta síður skýrt frá einkennum sínum og foreldra/forráðamanna sjúklinga með sJIA eða pJIA að hafa tafarlaust samband við viðkomandi heilbrigðisstarfsfólk þegar vart verður við einhver einkenni um sýkingu til þess að tryggja skjótt mat og viðeigandi meðferð.

##### *Berklar*

Eins og ráðlagt er við aðrar líffræðilegar meðferðir á að skima fyrir dulinni berklasýkingu (TB) hjá sjúklingum með iktsýki, sJIA og pJIA áður en meðferð með tocilizúmabi er hafin. Sjúklingar með dulda berkla eiga að fá hefðbundna meðferð með berklalyfjum áður en notkun tocilizúmabs er hafin. Læknar sem ávísa lyfinu eru minntir á hættu á að berkla húðpróf og interferón – gamma TB blóðpróf geta mælst falskt neikvæð, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisskertir.

Ráðleggja skal sjúklingum að leita læknaaðstoðar ef einkenni (þ.e. viðvarandi hósti, rýrnun/þyngdartap, vægur hiti) um berklasýkingu koma fram á meðan á meðferð með tocilizúmabi stendur eða eftir að meðferð er lokið.

##### *Endurvirkjun veirusýkinga*

Tilkynnt hefur verið um endurvirkjun veirusýkinga (t.d. lifrabólgu B veiru) hjá sjúklingum sem fá líffræðilega meðferð við iktsýki. Sjúklingar sem greindust jákvæðir í skimun fyrir lifrabólgu voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum á tocilizúmabi.

##### *Fylgikvillar ristilsarþbólgu*

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um að dausgarnarsarpur hafi rofnað í kjölfar sarpbólgu þegar tocilizúmab er notað hjá sjúklingum með iktsýki (sjá kafla 4.8). Tocilizúmab á að nota með varúð hjá sjúklingum með fyrri sögu um sár í meltingarvegi eða sarpbólgu. Hjá sjúklingum með einkenni sem gætu bent til fylgikvilla sarpbólgu, svo sem kviðverki, blæðingu og/eða óskýrðar breytingar á hægðalosun með hita á að meta með hraði hvort um byrjun á sarpbólgu sé að ræða en hún getur tengst rofi í meltingarvegi.



### *Ofnæmisviðbrögð*

Tilkynnt hefur verið um alvarleg ofnæmisviðbrögð í tengslum við innrennsli með tocilizúmabi (sjá kafla 4.8). Slík viðbrögð geta verið alvarlegri og hugsanlega banvæn hjá sjúklingum sem hafa fengið ofnæmisviðbrögð við fyrri innrennsli, jafnvel þó þeir hafi fengið formeðferð með sterum og andhistamínum. Viðeigandi meðferð á að vera við hendina til tafarlausrar notkunar komi til bráðaofnæmisviðbragða meðan á meðferð með tocilizúmabi stendur. Ef bráðaofnæmi eða annað alvarlegt ofnæmi / önnur alvarleg innrennslistengd viðbrögð koma fyrir á að stöðva gjöf tocilizúmabs tafarlaust og hætta við frekari meðferð með tocilizúmabi.

### *Virkur lifrarsjúkdómur og skert lifrarstarfsemi*

Meðferð með tocilizúmabi, einkum þegar hún er gefin ásamt metótrexati, getur tengst hækkunum á lifrartransamínösum. Því á að gæta varúðar þegar íhuguð er meðferð hjá sjúklingum með virkan lifrarsjúkdóm eða skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.8).

### *Eituráhrif á lifur*

Algengt er að tilkynnt sé um skammvinnar eða endurteknar vægar og miðlungi miklar hækkanir á lifrartransamínösum við meðferð með tocilizúmabi (sjá kafla 4.8). Aukin tíðni þessara hækkana kom fram þegar notuð voru lyf sem gátu haft eituráhrif á lifur (t.d. metótrexat) samtímis tocilizúmabi. Þegar klínískt mat gefur tilefni til ætti að íhuga að gera fleiri lifrarpróf, þ.á m. mæla gallrauða (bílirúbín).

Alvarlegar lifrarskemmdir af völdum lyfja, þ.m.t. bráð lifrabilun, lifrabólga og gula, hafa sést við notkun tocilizúmabs (sjá kafla 4.8). Alvarlegar lifrarskemmdir hafa komið fram á tímabilinu frá 2 vikum til meira en 5 árum eftir að notkun tocilizúmabs hófst. Tilkynnt hefur verið um tilvik lifrabilunar sem kröfðust lifrarígræðslu. Ráðleggja á sjúklingum að leita tafarlaust til læknis ef vart verður við ummerki eða einkenni lifrarskemmda.

Gæta skal varúðar þegar íhugað er að hefja meðferð með tocilizúmabi hjá sjúklingum með  $> 1,5$  folda hækkun yfir efri eðlilegum mörkum á ALAT eða ASAT. Hjá sjúklingum með RA, pJIA eða sJIA með  $> 5$  föld efri eðlileg mörk á ALAT eða ASAT við grunnlínu er ekki mælt með meðferð.

Hjá sjúklingum með RA, pJIA eða sJIA á að mæla ALAT/ASAT á 4 til 8 vikna fresti fyrstu 6 mánuði meðferðar og síðan á 12 vikna fresti. Sjá kafla 4.2 varðandi ráðlagðar breytingar á grundvelli gilda transamínasa, þ.m.t. að hætta meðferð með tocilizúmabi. Séu ALAT eða ASAT  $> 3-5$  sinnum hærrí en efri eðlileg mörk samkvæmt endurteknum prófum, á að gera hlé á meðferð með tocilizúmabi.

### *Blóðfræðileg frávik*

Fjöldi daufkyrninga og blóðflagna hefur lækkað eftir meðferð með tocilizúmabi 8 mg/kg ásamt metótrexati (sjá kafla 4.8). Aukin hætta getur verið á daufkyrningafæð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með TNF-hemli.

Ekki er mælt með að hefja meðferð hjá sjúklingum með heildardaufkyrningafjölda (ANC) undir  $2 \times 10^9/l$  ef þeir hafa ekki fengið tocilizúmab meðferð áður. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga að hefja meðferð með tocilizúmabi hjá sjúklingum með fækkun blóðflagna (þ.e. blóðflagnafjölda undir  $100 \times 10^3/\mu l$ ). Hjá sjúklingum með RA, sJIA eða pJIA með heildardaufkyrningafjölda  $< 0,5 \times 10^9/l$  eða blóðflagnafjölda  $< 50 \times 10^3/\mu l$  er áframhaldandi meðferð ekki ráðlögð.

Alvarlega daufkyrningafæð má tengja við aukna hættu á alvarlegum sýkingum, þótt ekki séu augljós tengsl á milli fækkunar daufkyrninga og tilfella alvarlegra sýkinga í klínískum rannsóknum á tocilizúmabi hingað til.

Hjá sjúklingum með iktsýki á að telja daufkyrninga og blóðflögur 4 til 8 vikum eftir að meðferð hefst og síðan í samræmi við hefðbundið klínískt verklag. Sjá kafla 4.2 varðandi ráðlagðar skammtabreytingar á grundvelli heildardaufkyrninga- og blóðflagnafjölda.

Hjá sjúklingum með sJIA og pJIA á að mæla daufkyrninga og blóðflögur við annað innrennsli og síðan samkvæmt góðum klínískum venjum, sjá kafla 4.2.

### *Blóðfitur*

Hækkunar á blóðfitum að meðtöldu heildarkólesteróli, lágbéttu lípópróteini (LDL), háþéttu lípópróteini (HDL) og þríglýseríðum kom fram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab (sjá kafla 4.8). Hjá meirihluta sjúklinga varð engin hækkun á blóðfitum og hækkunar á heildarkólesteróli svöruðu meðferð með blóðfitulækkandi lyfjum.

Hjá sjúklingum með sJIA, pJIA og iktsýki á að mæla blóðfitur 4 til 8 vikum eftir að meðferð með tocilizúmabi hefst. Veita skal sjúklingum meðferð samkvæmt klínískum leiðbeiningum um meðferð við fitublæði á hverjum stað.

### *Taugafraeðilegar raskanir*

Læknar eiga að vera á varðbergi gagnvart einkennum sem gætu bent til nýrra tilvika um miðlægar afmýlingarraskanir (central demyelinating disorders). Hugsanleg afmýling í miðtaugakerfinu vegna tocilizúmabs er enn ekki þekkt.

### *Illkynja sjúkdómar*

Aukin hættu er á illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum með iktsýki. Ónæmistemprandi lyf geta aukið hættu á illkynja sjúkdómum.

### *Bólusetningar*

Hvorki á að gefa lifandi né lifandi veiklað bóluefni samtímis tocilizúmabi þar sem ekki hefur verið gengið úr skugga um klínískt öryggi. Í slembiraðaðri, opinni rannsókn á fullorðnum sjúklingum með iktsýki sem fengu tocilizúmab og metótrexat, kom fram áhrifarík svörun við bæði 23-gildri pneumakokka fjölsykru og stífkrampa bóluefni sem var sambærileg við svörun hjá sjúklingum sem fengu eingöngu metótrexat. Mælt er með því að allir sjúklingar, einkum sjúklingar með sJIA og pJIA, ljúki öllum bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar áður en meðferð með tocilizúmabi er hafin. Tíminn sem líður frá bólusetningu með lifandi bóluefni þar til meðferð með tocilizúmabi er hafin ætti að vera samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar varðandi ónæmisbælandi lyf.

### *Hætta á hjarta- og æðasjúkdómum*

Sjúklingar með iktsýki eru í aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og á meðferð við áhættuþáttum (t.d. háþrýstingi, blóðfituhækkun) að vera hluti af hefðbundinni umönnun.

### *Lyfið gefið ásamt TNF-hemlum*

Engin reynsla er af notkun tocilizúmabs ásamt TNF-hemlum eða öðrum líffraeðilegum meðferðarformum hjá sjúklingum með iktsýki, sJIA eða pJIA. Ekki er mælt með notkun tocilizúmabs ásamt öðrum líffraeðilegum lyfjum.

### Sjúklingar með COVID-19

- Ekki hefur verið sýnt fram á verkun tocilizúmabs við meðferð hjá sjúklingum með COVID-19 sem ekki eru með hækkað gildi CRP, sjá kafla 5.1.
- Ekki á að gefa sjúklingum með COVID-19 tocilizúmab ef þeir fá ekki altæka meðferð með barksterum, þar sem ekki er hægt að útiloka aukna dánartíðni hjá þessum hóp, sjá kafla 5.1.

### *Sýkingar*

Ekki á að gefa sjúklingum með COVID-19 tocilizúmab ef þeir eru samtímis með aðra virka og alvarlega sýkingu. Heilbrigðisstarfsfólk á að gæta varúðar þegar notkun tocilizúmabs er íhuguð hjá sjúklingum með sögu um endurteknar eða langvinnar sýkingar eða annað undirliggjandi ástand (t.d. ristilsarþbólgu, sykursýki og millivefslungnasjúkdóm) sem getur gert sjúklinga móttækilega fyrir sýkingum.

### *Eituráhrif á lifur*

Sjúklingar sem lagðir eru inn á sjúkrahús með COVID-19 gætu verið með hækkuð gildi ALAT eða

ASAT. Bilun í mörgum líffærum, þ.m.t. í lifur, er þekktur fylgikvilli alvarlegs COVID-19. Við ákvörðun um gjöf tocilizúmabs á að veða hugsanlegan ávinning af meðferð við COVID-19 á móti hugsanlegri áhættu sem fylgir bráðameðferð með tocilizúmabi. Ekki er ráðlagt að meðhöndla sjúklinga með COVID-19 og gildi ALAT eða ASAT yfir 10 x efri eðlileg mörk með tocilizúmabi. Fylgjast á með gildum ALAT/ASAT hjá sjúklingum með COVID-19 samkvæmt gildandi klínísku verklagi.

#### *Blóðfræðileg frávik*

Ekki er ráðlagt að meðhöndla sjúklinga með COVID-19 og heildarfjölda daufkyrninga  $< 1 \times 10^9/l$  eða blóðflagnafjölda  $< 50 \times 10^3/\mu l$ . Fylgjast á með fjölda daufkyrninga og blóðflagna samkvæmt gildandi klínísku verklagi, sjá kafla 4.2.

### Börn

#### *Sjúklingar með sJIA*

Atfrumuvirkjunarheilkenni (macrophage activation syndrome; MAS) er alvarlegur lífshættulegur kvilli sem getur komið fram hjá sjúklingum með sJIA. Í klínískum rannsóknum hefur tocilizúmab ekki verið rannsakað hjá sjúklingum í virku MAS-kasti.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Samhliða gjöf eins 10 mg/kg skammts af tocilizúmabi og 10-25 mg af metótrexati einu sinni í viku hafði engin klínísk marktæk áhrif á útsetningu fyrir metótrexati.

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum leiddu ekki í ljós nein áhrif metótrexats, bólgueyðandi gigtarlyfja eða barkstera á úthreinsun tocilizúmabs.

Frumuboðar (cytokines), svo sem IL-6 sem örva langvarandi bólgu, bæla tjáningu á CYP450 lifrarendímum. Því getur CYP450 tjáning snúist við þegar hafin er öflug frumuboðahamlandi meðferð, svo sem með tocilizúmabi.

Í *in vitro* rannsóknum á ræktuðum lifrarfrumum úr mönnum var sýnt fram á að IL-6 olli lækun á CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 ensím tjáningu. Tocilizúmab kemur tjáningu þessara ensíma í eðlilegt horf.

Í rannsókn hjá sjúklingum með iktsýki, minnkuðu gildi simvastatíns (CYP3A4) um 57% einni viku eftir stakan skammt af tocilizúmabi, í gildi sem voru svipuð eða örlítið hærri en þau sem koma fram hjá heilbrigðum einstaklingum.

Þegar meðferð með tocilizúmabi er hafin eða stöðvuð, á að fylgjast með sjúklingum sem taka lyf þar sem skammtar eru aðlagaðir að hverjum og einum og umbrotna fyrir tilstilli CYP450 3A4, 1A2 eða 2C9 (t.d. metýlprednisólón, dexametasón, (með hættu á fráhrarfseinkennum vegna sykurstera til inntöku), atorvastatín, kalsíumgangalokar, teófyllín, warfarín, phenprocoumon, fenýtóín, ciklósporín eða benzódíazepín) vegna þess að þörf getur verið á skammtaaukningu til að viðhalda lækningalegum áhrifum. Þar sem helmingunartími brotthvarfs ( $t_{1/2}$ ) er tiltölulega langur geta áhrif tocilizúmabs á starfsemi CYP450 ensíms staðið í nokkrar vikur eftir að meðferð hefur verið stöðvuð.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

## Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun tocilizúmabs á meðgöngu. Dýrarannsókn hefur sýnt aukna hættu á fósturláti/fósturvísa-/fósturdauða við stóran skammt (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Tocilizúmab á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

## Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort tocilizúmab skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður tocilizúmabs í mjólk hefur ekki verið rannsakaður hjá dýrum. Taka þarf ákvörðun um hvort halda eigi brjóstgjöf áfram eða stöðva hana eða halda eigi áfram meðferð með tocilizúmabi eða stöðva hana að teknu tilliti til ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð með tocilizúmabi fyrir móður.

## Frjósemi

Forklínískar upplýsingar gefa ekki til kynna að tocilizúmab meðferð hafi áhrif á frjósemi.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Tocilizúmab hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8, sundl).

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt var um (komu fyrir hjá  $\geq 5\%$  sjúklinga sem fengu tocilizúmab sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum við RA, sJIA og pJIA) voru sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, nefkoxsbólga, höfuðverkur, háþrýstingur og hækkað gildi ALAT.

Alvarlegustu aukaverkanirnar voru alvarlegar sýkingar, fylgikvillar ristilsarþbólga og ofnæmisviðbrögð.

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um (hjá  $\geq 5\%$  sjúklinga sem fengu meðferð með tocilizúmabi við COVID-19) voru hækkuð gildi lifrartransamínasa, hægðatregða og þvagfærasýkingar.

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og/eða sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu tocilizúmabs, greint hefur verið frá í birtum vísindagreinum eða komið hafa fram í rannsóknum án íhlutunar eru taldar upp í töflu 1 og töflu 2 og raðað eftir MedDRA líffæraflokkum. Tíðni aukaverkana er flokkuð á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) eða koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

#### Sjúklingar með iktsýki

Öryggissnið tocilizúmabs hefur verið rannsakað í 4 rannsóknum með samanburði við lyfleysu (rannsókn II, III, IV og V), einni samanburðarrannsókn við metótrexat (rannsókn I) og í framlengingu þessara rannsókna (sjá kafla 5.1).

Lengd tvíblindu samanburðartímans var 6 mánuðir í fjórum rannsóknum (rannsókn I, III, IV og V) og allt að 2 ár í einni rannsókn (rannsókn II). Í þessum tvíblindu samanburðarrannsóknum fengu 774 sjúklingar tocilizúmab 4 mg/kg ásamt metótrexati, 1.870 sjúklingar fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt metótrexati eða öðrum hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD) og 288 sjúklingar fengu tocilizúmab 8 mg/kg einlyfja meðferð.

Langtíma rannsóknarhópurinn náði til allra sjúklinga sem fengu að minnsta kosti einn skammt af tocilizúmabi, annaðhvort á tvíblindum samanburðartíma rannsókna eða í opnum framhaldshluta þessara rannsókna. Af samtals 4.009 sjúklingum í þessum hópi fengu 3.577 meðferð í a.m.k. 6 mánuði, 3.296 í a.m.k. eitt ár, 2.806 í a.m.k. 2 ár og 1.222 í 3 ár.

**Tafla 1. Yfirlit yfir aukaverkanir sem komu fyrir hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu tocilizúmab sem einlyfja meðferð eða ásamt metótrexati eða öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum á tvíblindum samanburðartíma rannsókna eða eftir markaðssetningu lyfsins**

MedDRA líffæraflokkur	Tíðniflokkar og aukaverkanir			
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar í efri hluta öndunarvegjar	Húðbeðsbólga, lungnabólga, áblástur í munni, ristill	Ristilsarþbólga	
Blóð og eitlar		Hvítkornafæð, daufkyrningafæð, blóðfibrínógenlækkun		
Ónæmiskerfi				Bráðaofnæmi (banvænt) <sup>1,2,3</sup>
Innkirtlar			Vanstarfsemi skjaldkirtils	
Efnaskipti og næring	Kólesterólhækkun*		Þríglýseríðahækkun	
Taugakerfi		Höfuðverkur, sundl		
Augu		Tárubólga		
Æðar		Háþrýstingur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti, mæði		
Meltingarfæri		Kviðverkur, munnsár, magabólga	Munnbólga, magasár	
Lifur og gall				Lifrarskemmdir af völdum lyfja, lifrabólga, gula Koma örsjaldan fyrir: Lifrabilun
Húð og undirhúð		Útbrot, kláði, ofsakláði		Stevens-Johnson heilkenni <sup>3</sup>
Nýru og þvaggfæri			Nýrnasteinar	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Útlímabjúgur, ofnæmisviðbrögð		
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun á lifrartransamínösu m, þyngdaraukning, hækkun á heildargallrauða*		

\* Þar með taldar hækkunir sem koma í ljós við hefðbundið yfirlit á rannsóknarstofu (sjá hér að neðan)

<sup>1</sup> Sjá kafla 4.3

<sup>2</sup> Sjá kafla 4.4

<sup>3</sup> Þessi aukaverkun greindist við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins, en sást ekki í klínískum samanburðarrannsóknum. Tíðni hennar var áætluð sem efri mörk 95% öryggisbils sem reiknað var út frá heildarfjölda sjúklinga sem voru útsettir fyrir tocilizúmabi í klínískum rannsóknum.

### *Sýkingar*

Í 6 mánaða samanburðarránsóknum var tíðni allra sýkinga sem tilkynnt var um við notkun tocilizúmabs 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi 127 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár samanborið við 112 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Í langtíma rannsóknarhópnum var heildartíðni sýkinga við notkun tocilizúmabs 108 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár við útsetningu.

Í 6 mánaða klínískum samanburðarránsóknum var tíðni alvarlegra sýkinga við notkun tocilizúmabs 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum 5,3 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á meðferð samanborið við 3,9 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt hefðbundnu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Í einlyfja rannsókninni var tíðni alvarlegra sýkinga 3,6 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á meðferð hjá hópnum sem fékk tocilizúmab og 1,5 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár hjá metótrexat-hópnum.

Hjá langtíma rannsóknarhópnum var heildartíðni alvarlegra sýkinga (bakteríu-, veiru- og sveppasýkinga) 4,7 tilvik á hver 100 sjúklingaár. Alvarlegar sýkingar sem tilkynnt var um, sumar þeirra banvænar, voru virkir berklar, sem komið geta fram sem sjúkdómur ýmist í eða utan öndunarvega, ífarandi öndunarfærasýkingar, þ.á m. sýkingar af völdum candida, aspergillus, coccidioidomyces og pneumocystis jirovecii, lungnabólga, húðbeðsbólga, ristill, maga- og garnabólga, sarpbólga, sýklasótt og bakteríulíðbólga. Tilkynnt hefur verið um tilvik tækifærissýkinga.

### *Millivefslungnasjúkdómur*

Skert lungnastarfsemi getur valdið aukinni hættu á sýkingum. Tilkynnt hefur verið um millivefslungnasjúkdóm eftir markaðssetningu (þar með talda lungnabólgu og bandvefsmýndun í lungum) sem í sumum tilfellum leiddi til dauða.

### *Rof í meltingarvegi*

Meðan á 6 mánaða klínísku samanburðarránsóknum stóð var heildartíðni rofs í meltingarvegi 0,26 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár á tocilizúmab meðferð. Hjá langtíma rannsóknarhópnum var heildartíðni rofs í meltingarvegi 0,28 tilvik miðað við hver 100 sjúklingaár. Tilkynningar um rof í meltingarvegi við notkun tocilizúmabs voru aðallega skýrðar sem fylgikvillar sarpbólgu að meðtalinni bakteríuskinubólgu, rofi í neðri hluta meltingarvegs, fistli og graftarkýli.

### *Innrennslistengd viðbrögð*

Í 6 mánaða samanburðarránsóknum var tilkynnt um aukaverkanir í tengslum við innrennsli (valdar aukaverkanir sem áttu sér stað meðan á innrennsli stóð eða innan 24 klukkustunda frá því) hjá 6,9% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab 8 mg/kg ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi og 5,1% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Aukaverkanir sem tilkynnt var um meðan á innrennsli stóð voru fyrst og fremst háþrýstingsköst; aukaverkanir sem tilkynnt var um innan 24 klukkustunda eftir að innrennsli lauk voru höfuðverkur og húðviðbrögð (útbrot, ofsakláði). Þessar aukaverkanir voru ekki takmarkandi fyrir meðferðina.

Tíðni bráðaofnæmisviðbrögða (komu fram hjá samtals 8 af 4.009 sjúklingum, 0,2%) var nokkru hærra hjá hópnum sem fékk 4 mg/kg skammt en þeim sem fékk 8 mg/kg skammt. Tilkynnt var um klínískt marktæk ofnæmisviðbrögð í tengslum við tocilizúmab þar sem stöðva þurfti meðferð hjá 56 af 4.009 sjúklingum (1,4%) sem fengu tocilizúmab meðan á klínískum samanburðar- og opnum rannsóknum stóð. Þessi viðbrögð sáust yfirleitt á öðru til fimmta innrennsli með tocilizúmabi (sjá kafla 4.4). Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um bráðaofnæmisviðbrögð sem leiddu til dauða meðan á meðferð með tocilizúmabi stóð (sjá kafla 4.4).

## *Blóðfræðileg frávík*

### Daufkyrningar

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum fækkaði daufkyrningum í undir  $1 \times 10^9/l$  hjá 3,4% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við  $< 0,1\%$  sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Hjá um helmingi sjúklinga þar sem heildarfjöldi daufkyrninga varð  $< 1 \times 10^9/l$  gerðist það innan 8 vikna eftir að meðferð hófst. Tilkynnt var um lækkanir undir  $0,5 \times 10^9/l$  hjá 0,3% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Tilkynnt hefur verið um sýkingar samfara daufkyrningafæð.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni fækkunar daufkyrninga sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

### Blóðflögur

Í 6 mánaða samanburðarrannsóknunum fækkaði blóðflögum undir  $100 \times 10^3/\mu l$  hjá 1,7% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við  $< 1\%$  sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Þessi fækkun varð án tengsla við blæðingartilvik.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni fækkunar blóðflagna sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um að blóðfrumnafæð hafi komið fram eftir að lyfið var markaðssett.

### Hækkun gildi lifrartransamínasa

Meðan á 6 mánaða samanburðarrannsóknunum stóð komu fram skammvinnar hækkanir á ALAT/ASAT í  $> 3$  sinnum efri mörk eðlilegra gilda hjá 2,1% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg samanborið við 4,9% sjúklinga sem fengu metótrexat og 6,5% sjúklinga sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum samanborið við 1,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum.

Þegar lyfjum sem geta haft eitúráhrif á lifur (t.d. metótrexat) var bætt við einlyfja meðferð með tocilizúmabi, olli það aukinni tíðni slíkra hækkana. Hækkanir á ALAT/ASAT  $> 5$  sinnum efri mörk eðlilegra gilda sáust hjá 0,7% sjúklinga sem fengu einlyfja meðferð með tocilizúmabi og 1,4% þeirra sem fengu tocilizúmab ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi, en hjá meirihluta þeirra var meðferð með tocilizúmab endanlega hætt. Á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna var tíðni óbundins gallrauða (indirect bilirubin) yfir eðlilegum efri mörkum, mæld við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu, var 6,2% hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Alls kom fram hækkun á óbundnum gallrauða um  $> 1$  til  $2 \times$  efri mörk eðlilegra gilda hjá 5,8% sjúklinga og hjá 0,4% sjúklinga kom fram hækkun um  $> 2 \times$  efri mörk eðlilegra gilda.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni hækkana á ALAT/ASAT sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

### Blóðfitur

Meðan á 6 mánaða samanburðarrannsóknunum stóð var algengt að tilkynnt væri um hækkanir á blóðfitum, svo sem heildarkólesteróli, þriglýseríðum, LDL kólesteróli og/eða HDL kólesteróli. Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu kom í ljós að hjá um 24% sjúklinga sem fengu tocilizúmab í klínískum rannsóknum urðu viðvarandi hækkanir á heildarkólesteróli  $\geq 6,2$  mmól/l og hjá 15% varð viðvarandi hækkun á LDL í  $\geq 4,1$  mmól/l. Meðferð með blóðfitulækkandi lyfjum leiðrétti blóðfituhækkunina.

Bæði á tvíblindum samanburðartíma rannsóknanna og við langtímanotkun var mynstur og tíðni hækkana á blóðfitum sambærileg við það sem sást í 6 mánaða klínísku samanburðarrannsóknunum.

### *Illkynja sjúkdómar*

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að meta hugsanlega tíðni illkynja sjúkdóma vegna tocilizúmabs. Mat á langtímaöryggi er í gangi.

### *Húðviðbrögð*

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um Stevens-Johnson heilkenni eftir markaðssetningu lyfsins.

### Sjúklingar með COVID-19

Mat á öryggi notkunar tocilizúmabs handa sjúklingum með COVID-19 var byggt á 3 slembiröðuðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu (rannsóknir ML42528, WA42380 og WA42511). Alls voru 974 sjúklingar útsettir fyrir tocilizúmabi í þessum rannsóknum. Takmörkuðum gögnum um öryggi var safnað í RECOVERY-rannsókninni og eru þau ekki sýnd hér.

Eftirtaldar aukaverkanir, taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum í töflu 2, hafa verið ákvarðaðar út frá tilvikum sem urðu hjá a.m.k. 3% sjúklinga sem fengu meðferð með tocilizúmabi og oftast en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu í sameinuðu þýði sem unnt var að meta öryggi hjá í klínísku rannsóknunum ML42528, WA42380 og WA42511.

**Tafla 2: Aukaverkanir<sup>1</sup> sem voru greindar hjá sameinuðu þýði sem unnt var að meta öryggi hjá í klínískum rannsóknum á notkun tocilizúmabs handa sjúklingum með COVID-19<sup>2</sup>**

MedDRA líffæraflokkur	Algengar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Þvagfærasýking
Efnaskipti og næring	Blóðkalíumlækkun
Geðræn vandamál	Kvíði, svefnleysi
Æðar	Háprýstingur
Meltingarfæri	Hægðatregða, niðurgangur, ógleði
Lifur og gall	Hækkuð gildi lifrartransamínasa

<sup>1</sup> Sjúklingar eru taldir einu sinni í hverjum flokki, óháð fjölda aukaverkana

<sup>2</sup> Þ.m.t. aukaverkanir sem úrskurðað var um í WA42511, WA42380 og ML42528 rannsóknunum

### *Lýsing valinna aukaverkana*

#### Sýkingar

Í sameinuðu þýði sem unnt var að meta öryggi hjá í ML42528, WA42380 og WA42511 rannsóknunum var tíðni sýkinga/alvarlegra sýkinga svipuð hjá COVID-19 sjúklingum sem fengu tocilizúmab (30,3%/18,6%, n=974) og þeim sem fengu lyfleysu (32,1%/22,8%, n=483).

Öryggissnið hjá hópnum sem fékk altæka meðferð með barksterum við inntöku í rannsóknina var í samræmi við öryggissnið tocilizúmabs hjá heildarþýðinu, sem sýnt er í töflu 2. Í þessum undirhóp komu sýkingar fram hjá 27,8% og alvarlegar sýkingar hjá 18,1% sjúklinga sem fengu tocilizúmab í bláæð, en hjá 30,5% og 22,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu, í sömu röð.

#### Frávik í rannsóknaniðurstöðum

Með fáum undantekningum var tíðni frávika í rannsóknaniðurstöðum almennt svipuð hjá sjúklingum með COVID-19 sem fengu einn eða tvo skammta af tocilizúmabi í bláæð og þeim sem fengu lyfleysu í slembiröðuðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu. Fækkun blóðflagna og daufkýrninga og hækkun gilda ALAT og ASAT voru algengari hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab í bláæð en hjá þeim sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.2 og 4.4).



### Sjúklingar með sJIA eða pJIA

Upplýsingar um öryggisnið tocilizúmabs hjá börnum eru teknar saman í köflunum um pJIA og sJIA hér fyrir neðan. Almennt voru aukaverkanir hjá sjúklingum með pJIA og sJIA svipaðar og hjá sjúklingum með iktsýki, sjá kafla 4.8.

Aukaverkanir hjá sjúklingum með pJIA og sJIA sem fengu tocilizúmab eru taldar upp í töflu 3 og raðað eftir MedDRA líffæraflokkum. Tíðni aukaverkana er byggð á eftirfarandi venju: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) eða sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ).

**Tafla 3: Yfirlit yfir aukaverkanir hjá sjúklingum með sJIA eða pJIA sem fengu tocilizúmab eitt sér eða ásamt MTX í klínískum rannsóknum.**

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni		
		Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
	Sýkingar í efri hluta öndunarvegjar	pJIA, sJIA		
	Nefkoksbólga	pJIA, sJIA		
Taugakerfi				
	Höfuðverkur	pJIA	sJIA	
Meltingarfæri				
	Ógleði		pJIA	
	Niðurgangur		pJIA, sJIA	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað				
	Innrennslistengd viðbrögð		pJIA <sup>1</sup> , sJIA <sup>2</sup>	
Rannsóknaniðurstöður				
	Hækkuð gildi lifrartransamínasa		pJIA	
	Fækkun daufkyrninga	sJIA	pJIA	
	Fækkun blóðflagna		sJIA	pJIA
	Hækkað gildi kólesteróls		sJIA	pJIA

<sup>1</sup>Meðal innrennslistengdra viðbragða hjá sjúklingum með pJIA voru höfuðverkur, ógleði og lágþrýstingur (ekki tæmandi upptalning)

<sup>2</sup>Meðal innrennslistengdra viðbragða hjá sjúklingum með sJIA voru útbrot, ofsakláði, niðurgangur, óþægindi í efri hluta kviðar (epigastric discomfort), liðverkir og höfuðverkur (ekki tæmandi upptalning)

### Sjúklingar með pJIA

Öryggisnið tocilizúmabs við gjöf í bláæð hjá sjúklingum með pJIA hefur verið rannsakað hjá 188 sjúklingum á aldrinum 2 til 17 ára. Heildarútsetning var 184,4 sjúklingaár. Tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með pJIA er sýnd í töflu 3. Aukaverkanir hjá sjúklingum með pJIA voru svipaðar og hjá sjúklingum með iktsýki og sJIA, sjá kafla 4.8. Borið saman við fullorðna sjúklinga með iktsýki var oftast tilkynnt um nefkoksbólgu, höfuðverk, ógleði og fækkun daufkyrninga hjá sjúklingum með pJIA. Sjaldnar var tilkynnt um hækkað gildi kólesteróls hjá sjúklingum með pJIA en hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki.

#### *Sýkingar*

Tíðni allra sýkinga sem tilkynnt var um hjá hópnum sem fékk tocilizúmab var 163,7 á hver 100 sjúklingaár. Algengustu sýkingar voru nefkoksbólga og sýkingar í efri hluta öndunarvegjar. Tíðni alvarlegra sýkinga var meiri hjá sjúklingum sem vógu  $< 30$  kg og fengu 10 mg/kg af tocilizúmabi (12,2 á hver 100 sjúklingaár) en hjá sjúklingum sem vógu  $\geq 30$  kg og fengu 8 mg/kg af tocilizúmabi (4,0 á hver 100 sjúklingaár). Tíðni sýkinga sem leiddu til þess að hlé var gert á skömmtun var einnig meiri hjá sjúklingum sem vógu  $< 30$  kg og fengu 10 mg/kg af tocilizúmabi (21,4%) en hjá sjúklingum sem vógu  $\geq 30$  kg og fengu 8 mg/kg af tocilizúmabi (7,6%).

### *Innrennslistengd viðbrögð*

Innrennslistengd viðbrögð hjá sjúklingum með pJIA eru skilgreind sem allar aukaverkanir sem verða meðan á innrennsli stendur og innan 24 klukkustunda eftir að því lýkur. Af öllum sjúklingum sem fengu tocilizúmab fundu 11 (5,9%) fyrir innrennslistengdum viðbrögðum meðan á innrennsli stóð og 38 (20,2%) fundu fyrir viðbrögðum innan 24 klukkustunda eftir að innrennsli lauk. Algengustu viðbrögð meðan á innrennsli stóð voru höfuðverkur, ógleði og lágþrýstingur og algengustu viðbrögð sem vart varð við innan 24 klukkustunda eftir að innrennsli lauk voru sundl og lágþrýstingur. Almennt voru aukaverkanir sem sást meðan á innrennsli stóð og innan 24 klukkustunda eftir að því lauk svipaðar og hjá sjúklingum með iktsýki og sJIA, sjá kafla 4.8.

Ekki var tilkynnt um nein klínískt marktæk ofnæmisviðbrögð sem tengdust tocilizúmabi sem leiddu til þess að meðferð var stöðvuð.

### *Daufkyrningar*

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu sást fækkun daufkyrninga undir  $1 \times 10^9/l$  hjá 3,7% allra sjúklinga sem fengu tocilizúmab.

### *Blóðflögur*

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu sást fækkun blóðflagna í  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$  hjá 1% allra sjúklinga sem fengu tocilizúmab, án tengdra blæðingartilvika.

### *Hækkun gildi lifrartransamínasa*

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu sást hækkun á ALAT í  $\geq 3$  x efri mörk eðlilegra gilda hjá 3,7% allra sjúklinga sem fengu tocilizúmab og hækkun á ASAT í  $\geq 3$  x efri mörk eðlilegra gilda hjá < 1% sjúklinga sem fengu tocilizúmab.

### *Blóðfitur*

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í WA19977-rannsókninni á gjöf tocilizúmabs í bláæð sást hækkun á gildi LDL-kólesteróls í  $\geq 130$  mg/dl hjá 3,4% sjúklinga og hækkun á gildi heildarkólesteróls í  $\geq 200$  mg/dl hjá 10,4% sjúklinga eftir upphaf rannsóknarinnar, einhvern tímann meðan á rannsóknarmeðferðinni stóð.

### Sjúklingar með sJIA

Öryggisnið tocilizúmabs við gjöf í bláæð hjá sjúklingum með sJIA hefur verið rannsakað hjá 112 sjúklingum á aldrinum 2 til 17 ára. Í 12 vikna tvíblindu samanburðarrannsókninni fengu 75 sjúklingar meðferð með tocilizúmabi (8 mg/kg eða 12 mg/kg, eftir líkamsþyngd). Eftir 12 vikur, eða frá því að skipt var yfir í meðferð með tocilizúmabi vegna versunar sjúkdómsins, fengu sjúklingar meðferð í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar.

Almennt voru aukaverkanir svipaðar hjá sjúklingum með sJIA og hjá sjúklingum með iktsýki, sjá kafla 4.8. Tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með sJIA er sýnd í töflu 3. Borið saman við fullorðna sjúklinga með iktsýki var oftast tilkynnt um nefkoksþólgu, fækkun daufkyrninga, hækkun gildi lifrartransamínasa og niðurgang hjá sjúklingum með sJIA. Sjaldnar var tilkynnt um hækkað gildi kólesteróls hjá sjúklingum með sJIA en hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki.

### *Sýkingar*

Í 12 vikna samanburðarhluta rannsóknarinnar var tíðni allra sýkinga sem tilkynnt var um hjá hópnum sem fékk tocilizúmab í bláæð 344,7 á hver 100 sjúklingaár og 287,0 á hver 100 sjúklingaár hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar (Hluti II) hélst heildartíðni sýkinga svipuð, 306,6 á hver 100 sjúklingaár.

Í 12 vikna samanburðarhluta rannsóknarinnar var tíðni alvarlegra sýkinga hjá hópnum sem fékk tocilizúmab í bláæð 11,5 á hver 100 sjúklingaár. Eftir eitt ár í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar hélst heildartíðni alvarlegra sýkinga stöðug, 11,3 á hver 100 sjúklingaár. Alvarlegar sýkingar sem

tilkynnt var um voru svipaðar og sést hefur hjá sjúklingum með iktsýki, auk hlaupabólu og miðeyrnabólgu.

#### *Innrennslistengd viðbrögð*

Innrennslistengd viðbrögð eru skilgreind sem allar aukaverkanir sem verða meðan á innrennsli stendur og innan 24 klukkustunda eftir að því lýkur. Í 12 vikna samanburðarluta rannsóknarinnar fundu 4% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab fyrir aukaverkunum meðan á innrennsli stóð. Ein þessara aukaverkana (ofsabjúgur) var talin alvarleg og lífshættuleg og fékk sá sjúklingur ekki frekari rannsóknarmeðferð.

Í 12 vikna samanburðarluta rannsóknarinnar fundu 16% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab og 5,4% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu fyrir aukaverkun innan 24 klukkustunda eftir innrennsli. Meðal aukaverkana hjá hópnum sem fékk tocilizúmab voru útbrot, ofsakláði, niðurgangur, óþægindi í efri hluta kviðar (epigastric discomfort), liðverkir og höfuðverkur (ekki tæmandi upptalning). Ein þessara aukaverkana, ofsakláði, var talin alvarleg.

Tilkynnt var um klínískt marktæk ofnæmisviðbrögð sem tengdust tocilizúmabi og leiddu til þess að viðkomandi hætti þátttöku í rannsókninni hjá 1 af 112 sjúklingum (< 1%) sem fengu tocilizúmab í samanburðarluta rannsóknarinnar eða í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar.

#### *Daufkyrningar*

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 vikna samanburðarluta rannsóknarinnar sást fækkun daufkyrninga undir  $1 \times 10^9/l$  hjá 7% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab, en engin fækkun sást hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar sást fækkun daufkyrninga undir  $1 \times 10^9/l$  hjá 15% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab.

#### *Blóðflögur*

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 vikna samanburðarluta rannsóknarinnar sást fækkun blóðflagna  $i \leq 100 \times 10^3/\mu l$  hjá 3% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu og 1% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab.

Í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar sást fækkun blóðflagna undir  $100 \times 10^3/\mu l$  hjá 3% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab, án tengdra blæðingartilvika.

#### *Hækkun gildi lifrartransamínasa*

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 vikna samanburðarluta rannsóknarinnar sást hækkun á ALAT og ASAT  $i \geq 3 \times$  efri mörk eðlilegra gilda hjá 5% og 3% sjúklinga í hópnum sem fékk tocilizúmab en hjá 0% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu.

Í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar sást hækkun á ALAT og ASAT  $i \geq 3 \times$  efri mörk eðlilegra gilda hjá 12% og 4% sjúklinga sem fengu tocilizúmab.

#### *Immunoglóbúlín G*

Gildi IgG lækka á meðan meðferð stendur. Lækkun niður í lægri eðlileg mörk kom fram hjá 15 sjúklingum á einhverjum tímapunkti í rannsókninni.

#### *Blóðfitur*

Við hefðbundið eftirlit á rannsóknarstofu í 12 vikna samanburðarluta (í WA18221-rannsókninni) sást hækkun á gildi LDL-kólesteróls  $i \geq 130 \text{ mg/dl}$  hjá 13,4% sjúklinga og hækkun á gildi heildarkólesteróls  $i \geq 200 \text{ mg/dl}$  hjá 33,3% sjúklinga eftir upphaf rannsóknarinnar, einhvern tímann meðan á rannsóknarmeðferðinni stóð.

Í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar (WA18221-rannsóknin) sást hækkun á gildi LDL-kólesteróls  $i \geq 130 \text{ mg/dl}$  hjá 13,2% sjúklinga og hækkun á gildi heildarkólesteróls  $i \geq 200 \text{ mg/dl}$  hjá 27,7%

sjúklinga eftir upphaf rannsóknarinnar, einhvern tímann meðan á rannsóknarmeðferðinni stóð.

### Ónæmingargeta

Mótefni gegn tocilizúmabi geta myndast meðan á meðferð með tocilizúmabi stendur. Sést getur fylgni milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverka.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun tocilizúmabs. Tilkynnt var um eitt tilvik ofskömmunar fyrir slýsni þar sem sjúklingur með mergæxli fékk einn 40 mg/kg skammt. Engar aukaverkanir komu fram.

Engar alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu allt að 28 mg/kg stakan skammt þótt vart yrði við skammtatakmarkandi daufkyrningafæð.

### Börn

Ekki hefur verið tilkynnt um ofskömmun hjá börnum.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, interleukín hemlar, ATC flokkur: L04AC07.

Tofidence er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

### Verkunarháttur

Tocilizúmab binst sértækt bæði uppleysanlegum og himnubundnum IL-6 viðtökum (sIL-6R og mL-6R). Sýnt hefur verið fram á að tocilizúmab hamlar sIL-6R og mL-6R miðlaðri merkjagjöf. IL-6 er fjölvirkur, for-bólgu frumuboði (cytokine) myndaður af ýmsum frumugerðum, þar á meðal T- og B-frumum, einkjörnungum og trefjakímfrumum. IL-6 tekur þátt í ýmsum lífeðlisfræðilegum ferlum, svo sem T-frumu virkjun, virkjun immúnóglóbúlín-seytingar, virkjun bráðastigs próteinmyndunar í lifur og örvun blóðkornamyndunar. IL-6 hefur tengst meingerð sjúkdóma á borð við bólgsjúkdóma, beinþynningu og æxlismyndun.

### Lyfhrif

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu tocilizúmab varð vart við hraða lækkun á C hvarfgjörnu próteini (CRP), blóðsökki (ESR), A-sterkjulíki í sermi (serum amyloid A) og fibrínógeni. Í samræmi við áhrif á bráðastigshvarfefni tengdist meðferð með tocilizúmabi lækkun á blóðflagnafjölda innan eðlilegra marka. Hækkun varð á blóðrauðagildum við það að tocilizúmab dró úr IL-6 stýrðum áhrifum á hepcidínmyndun til þess að auka aðgengi að járni. Hjá sjúklingum á tocilizúmabmeðferð sáust lækkuð gildi CRP niður í eðlileg gildi strax í 2. viku og hélt lækkunin áfram meðan á meðferð stóð.

Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu tocilizúmab í skömmum frá 2 til 28 mg/kg náði heildardaufkyrningafjöldi lágmarki 3 til 5 dögum eftir lyfjagjöf. Eftir það fjölgaði daufkyrningum aftur

í átt að grunnildi á skammtaháðan hátt. Svipað mynstur á heildarþykningafjölda sást hjá iktsýkisjúklingum eftir gjöf tocilizúmabs (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með COVID-19 sem fengu einn 8 mg/kg skammt af tocilizúmabi í bláæð sáust lækkuð gildi CRP niður í eðlileg gildi strax á degi 7.

## Sjúklingar með iktsýki

### *Verkun og öryggi*

Virgni tocilizúmabs við að draga úr merkjum og einkennum iktsýki var metin í fimm slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra rannsóknum. Í rannsókn I-V tóku þátt sjúklingar  $\geq 18$  ára að aldri með virka iktsýki sem greind var samkvæmt viðmiðunum American College of Rheumatology (ACR) og með a.m.k. átta auma og sex bólgna liði við upphaf rannsókna.

Í rannsókn I var tocilizúmab gefið í bláæð á fjögurra vikna fresti sem einlyfja meðferð. Í rannsókn II, III og V var tocilizúmab gefið í bláæð á fjögurra vikna fresti með metótrexati samanborið við lyfleysu með metótrexati. Í rannsókn IV var tocilizúmab gefið í bláæð á 4 vikna fresti ásamt öðrum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum samanborið við lyfleysu ásamt öðrum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum. Aðalmælikvarði hvernig af rannsóknunum fimm var hlutfall sjúklinga sem náðu svöruninni ACR 20 í 24. viku.

Rannsókn I mat 673 sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð með metótrexati síðustu sex mánuðina fyrir slembiröðunina og sem höfðu ekki hætt fyrri meðferð með metótrexati vegna klínískt mikilvægra eituráhrifa eða skorts á svörun. Meirihluti (67%) sjúklinga hafði ekki fengið metótrexat áður. 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi voru gefnir á fjögurra vikna fresti sem einlyfja meðferð. Samanburðarhópurinn fékk vikulega metótrexat (skammtur títraður úr 7,5 mg í hámark 20 mg á viku á átta vikna tímabili).

Rannsókn II, tveggja ára rannsókn með skipulögðum greiningum í 24. viku, 52. viku og 104. viku, mat 1.196 sjúklinga sem voru ekki með næga, klíníska svörun við metótrexati. 4 eða 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi eða lyfleysa voru gefnir á fjögurra vikna fresti í blindri meðferð í 52 vikur ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg vikulega). Eftir 52. viku gátu allir sjúklingar fengið opna meðferð með tocilizúmabi 8 mg/kg. Af þeim sjúklingum sem luku rannsókninni og fengu upphaflega lyfleysu ásamt metótrexati fengu 86% opna meðferð með tocilizúmabi 8 mg/kg á 2. ári. Aðalmælikvarði í 24. viku var hlutfall sjúklinga sem náðu svöruninni ACR 20. Í 52. viku og 104. viku voru aðrir helstu mælikvarðar að koma í veg fyrir liðskemmd og bæta líkamsstarfsemi.

Rannsókn III mat 623 sjúklinga sem voru ekki með næga, klíníska svörun við metótrexati. Gefnir voru 4 eða 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi eða lyfleysu á fjögurra vikna fresti ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg vikulega).

Rannsókn IV mat 1.220 sjúklinga sem voru ekki með næga svörun við iktsýkismeðferðinni sem þeir voru á með einu eða fleiri sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum. Gefnir voru 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi eða lyfleysa á fjögurra vikna fresti ásamt stöðugum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum.

Rannsókn V mat 499 sjúklinga sem voru með ófullnægjandi, klíníska svörun eða þöldu ekki eitt eða fleiri lyf með TNF-hemlum. Meðferðin með TNF-hemlinum var stöðvuð fyrir slembiúrtakið. Gefnir voru 4 eða 8 mg/kg skammtar af tocilizúmabi eða lyfleysa á fjögurra vikna fresti ásamt stöðugu metótrexati (10 mg til 25 mg vikulega).

### *Klínísk svörun*

Í öllum rannsóknunum voru sjúklingar sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg með tölfræðilega marktækt hærri ACR 20, 50, 70 svörunartíðni eftir 6 mánuði samanborið við viðmiðunarhóp (tafla 4). Í rannsókn I var sýnt fram á yfirburði tocilizúmabs 8 mg/kg fram yfir virka samanburðarlyfið metótrexat.

Meðferðaráhrif voru svipuð hjá sjúklingum óháð iktsýkisþætti, aldri, kyni, kynþætti, fjölda fyrri meðferða eða sjúkdómsástandi. Lyfið fór fljótt að verka (jafnvel í 2. viku) og svörun hélt yfirleitt áfram að batna eftir því sem á meðferðina leið. Áframhaldandi, varanleg svörun sást í meira en 3 ár í opnu framhaldsrannsóknunum I-V.

Hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg varð vart við marktækar framfarir í hverjum þætti ACR svörunarinnar. Þar má nefna tölur um auma og bólgna liði, heildarmat sjúklinga og lækna, fötlunarstuðul, mat á verkjum og CRP samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu með metótrexati eða öðrum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum í öllum rannsóknunum.

Hjá sjúklingum í rannsóknum I-V var meðal sjúkdómsvirknistig (DAS28) 6,5-6,8 við grunnlínu. Marktæk minnkun á DAS28 miðað við grunnlínu (meðalframfarir) sem nam 3,1-3,4 kom fram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab miðað við samanburðar sjúklinga (1,3-2,1). Hlutfall sjúklinga sem náðu DAS28 klínísku sjúkdómshléi (DAS28 < 2,6) var marktækt hærra hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab (28-34%) miðað við 1-12% hjá samanburðarsjúklingum eftir 24 vikur. Í rannsókn II voru 65% sjúklinga með DAS28 < 2,6 í 104. viku samanborið við 48% í 52. viku og 33% sjúklinga í 24. viku.

Í úrtaksgreiningu rannsókna II, III og IV var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20, 50 og 70 svörun marktækt hærra (59% á móti 50%, 37% á móti 27%, 18% á móti 11% fyrir hverja tölu um sig) hjá hópnum sem fékk tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi á móti þeim sem fengu tocilizúmab 4 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi ( $p < 0,03$ ). Á svipaðan hátt var hlutfall sjúklinga sem náðu DAS28 sjúkdómshléi (DAS28 < 2,6) marktækt hærra (31% á móti 16% fyrir hvorn hóp um sig) hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi en hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 4 mg/kg ásamt sjúkdómstemprandi gigtarlyfi ( $p < 0,0001$ ).

**Tafla 4. ACR svaranir í samanburðarrannsóknum með lyfleysu/metotrexat/sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD) (Hundraðshluti sjúklinga)**

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

TCZ - Tocilizúmab

MTX - Metótrexat

PBO - Lyfleysa

DMARD - Sjúkdómstemprandi gigtarlyf

\*\* -  $p < 0,01$ , TCZ á móti lyfleysu + MTX/DMARD

\*\*\* -  $p < 0,0001$ , TCZ á móti lyfleysu + MTX/DMARD

### Meiriháttar klínísk svörun

Eftir 2 ára meðferð með tocilizúmabi ásamt metótrexati náðu 14% sjúklinga meiriháttar klínískri svörun (varanleg ACR70 svörun í 24 vikur eða lengur).

### Röntgensvörun

Í rannsókn II var hömlun á liðbyggingarskemmdum metin með röntgenmyndatöku hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun við MTX og tjáð sem breyting á umbreyttu Sharp stigi og þáttum þess, úrátustigi (erosion score) og þrengingarstigi liðrýmis. Hömlun á liðbyggingarskemmdum sást sem marktækt minni versnun á röntgenmyndum hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab miðað við samanburðarhóp (tafla 5).

Í opnum framhaldshluta rannsóknar II hélt hindrun á versnun liðaskemmda áfram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab ásamt metótrexati á öðru ári meðferðarinnar. Meðalbreyting frá grunnildi Sharp-Genant stigunar í 104. viku var marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt metótrexati ( $p < 0,0001$ ) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati.

**Tafla 5. Meðalbreytingar á röntgenmyndum á 52 vikum í rannsókn II**

	<b>PBO + MTX (+ TCZ frá 24. viku) N = 393</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398</b>
Heildar Sharp-Genantstig	1,13	0,29*
Úrátustig	0,71	0,17*
LRÞ stig	0,42	0,12**

PBO - Lyfleysa

MTX - Metótrexat

TCZ - Tocilizúmab

LRÞ - Liðrýmisþrenging

\* -  $p \leq 0,0001$ , TCZ á móti lyfleysu + MTX

\*\* -  $p < 0,005$ , TCZ á móti lyfleysu + MTX

Eftir 1 árs meðferð með tocilizúmabi ásamt metótrexati sýndu 85% sjúklinga ( $n = 348$ ) enga versnun liðaskemmda, þ.e. breyting á heildar-Sharp-stigun (Total Sharp Score) var núll eða minni samanborið við 67% sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati ( $n = 290$ ) ( $p \leq 0,001$ ). Þetta hélst eftir 2 ára meðferð (83%;  $n = 353$ ). Hjá nítiu og þrjú prósent (93%;  $n = 271$ ) sjúklinga varð engin versnun milli 52. viku og 104. viku.

### Heilsutengdar og lífsgæða útkomur

Sjúklingar sem fengu tocilizúmab tilkynntu um framfarir í öllum útkomum sem vörðuðu tilkynningar frá sjúklingum (Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), Short Form-36 og Functional Assessment of Chronic Illness therapy spurningalistum). Tölfræðilega marktækar framfarir á stigum HAQ-DI komu fram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab samanborið við sjúklinga sem fengu sjúkdómstemprandi gigtarlyf. Meðan á opnum hluta rannsóknar II stóð hélst aukning líkamlegrar færni í allt að 2 ár. Í 52. viku var meðalbreyting á stigum HAQ-DI -0.58 hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab 8 mg/kg ásamt metótrexati, samanborið við -0.39 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt metótrexati. Meðalbreyting á stigum HAQ-DI hélst enn í 104. viku hjá hópnum sem fékk tocilizúmab 8 mg/kg ásamt metótrexati (-0.61).

### Blóðrauðagildi

Tölfræðilega marktækar framfarir á blóðrauðagildum komu fram hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab samanborið við þá sem fengu sjúkdómstemprandi gigtarlyf ( $p < 0,0001$ ) í 24. viku. Meðal blóðrauðagildi hækkuðu í 2. viku og héldust innan eðlilegra marka fram í 24. viku.

### Tocilizúmab í samanburði við adalímúrab einlyfjameðferð

Rannsókn VI (WA19924), tvíblind 24 vikna rannsókn sem bar saman tocilizúmab einlyfjameðferð og

adalimúmab einlyfjameðferð þar sem mat var lagt á 326 sjúklinga með iktsýki sem þoldu ekki metótrexat eða þar sem áframhaldandi meðferð með metótrexati þótti ekki viðeigandi (þar með taldir sjúklingar sem svöruðu ekki metótrexat meðferð). Sjúklingar í tocilizúmab hópi fengu tocilizúmab (8 mg/kg) innrennsli í bláæð á 4 vikna fresti og inndælingu undir húð með lyfleysu á 2 vikna fresti. Sjúklingum í adalimúmab hópnum var gefið adalimúmab með inndælingu undir húð (40 mg) á 2 vikna fresti ásamt lyfleysu með innrennsli í bláæð á 4 vikna fresti. Sýnt var fram á með tölfræðilega marktækum mun að tocilizúmab meðferð hafði meiri sjúkdómstemprandi áhrif en adalimúmab frá grunnildi fram í 24. viku miðað við aðalendapunkt sem er breyting í DAS28 og einnig fyrir alla annarsstigs endapunktana (tafla 6).

**Tafla 6: Virkni niðurstöður úr rannsókn VI (WA19924)**

	ADA + lyfleysa (i.v.) N = 162	TCZ + lyfleysa (s.c.) N = 163	p-gildi <sup>(a)</sup>
<b>Aðal endapunktur – Meðalbreyting frá grunnlínu að 24. viku</b>			
DAS28 (leiðrétt meðalgildi)	-1,8	-3,3	
Mismunur á leiðréttu meðalgildi (95% CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,0001
<b>Annarsstigs endapunktur hlutfall sjúklinga sem svara meðferð við 24. viku<sup>(b)</sup></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 svörun, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 svörun, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 svörun, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup> p gildi er leiðrétt fyrir tegund og tímalengd RA fyrir alla endapunkta og að auki upphafsgildi fyrir alla samfellda endapunkta.

<sup>b</sup> Svára ekki meðferð, áætlanir sem notaðar eru þar sem gögn vantar. Margfeldni stýrt með Bonferroni-Holm aðferð.

Heildar aukaverkanir voru svipaðar milli tocilizúmabs og adalimúmabs. Hlutfall sjúklinga með alvarlegar aukaverkanir skiptist jafnt á milli meðferðarhópnum (tocilizúmab 11,7% samanborið við adalimúmab 9,9%). Eðli aukaverkana í tocilizúmab hópnum var í samræmi við þekkt öryggi tocilizúmab og fjöldi aukaverkana sem tilkynntar voru var svipaður og fram kemur í töflu 1. Tilkynnt var um hærrí tíðni sýkinga í tocilizúmab hópnum (48% á móti 42%), en enginn munur var á tíðni alvarlegra sýkinga (3,1%). Rannsóknarmeðferðirnar leiddu báðar til samskonar breytinga á rannsóknargildum (lækkun í gildum daufkyrninga og blóðflaga, hækkun í ALAT, ASAT og blóðfitu), hinsvegar voru breytingarnar og tíðni frávikna meiri hjá tocilizúmab samanborið við adalimúmab. Hjá fjórum (2,5%) sjúklingum í tocilizúmab hópnum og tveimur (1,2%) sjúklingum í adalimúmab hópnum varð lækkun af CTC gráðu 3 eða 4 á fjölda daufkyrninga. Hjá ellefu (6,8%) sjúklingum í tocilizúmab hópnum og fimm (3,1%) sjúklingum í adalimúmab hópnum varð hækkun á ALAT af CTC gráðu 2 eða meira. Meðal LDL aukning frá grunnlínu var 0,64 mmól/l (25 mg/dl) fyrir sjúklinga í tocilizúmab hópnum og 0,19 mmól/l (7 mg/dl) fyrir sjúklinga í adalimúmab hópnum. Öryggið í tocilizúmab hópnum var í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar fyrir tocilizúmab og engar nýjar eða óvæntar aukaverkanir komu fram (sjá töflu 1).

#### Sjúklingar með nýgreinda iktsýki sem ekki hafa fengið metótrexat

Í rannsókn VII (WA19926), 2 ára rannsókn þar sem frumgreining niðurstaðna var áætluð eftir 52 vikur, var mat lagt á 1.162 fullorðna sjúklinga með miðlungi alvarlega eða alvarlega, virka nýgreinda iktsýki (meðallengd sjúkdóms ≤ 6 mánuðir), sem ekki höfðu fengið metótrexat. U.þ.b. 20% sjúklinganna höfðu áður fengið meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum öðrum en metótrexati. Í þessari rannsókn var lagt mat á virkni samsettrar meðferðar með 4 eða 8 mg/kg af tocilizúmabi sem gefið var í bláæð á 4 vikna fresti, ásamt metótrexati, einlyfjameðferð með 8 mg/kg af tocilizúmabi sem



gefið var í bláæð og einlyfjameðferð með metótrexati við að draga úr ummerkjum og einkennum liðskemmda og hægja á versnun þeirra, í 104 vikur. Aðalendapunktur var hlutfall sjúklinga sem náði DAS28 sjúkdómshléi (DAS28 < 2,6) í viku 24. Marktækt hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk 8 mg/kg af tocilizúmabi ásamt metótrexati og í hópnum sem fékk einlyfjameðferð með tocilizúmabi náði þessu marki, borið saman við sjúklinga sem eingöngu fengu metótrexat. Hópurinn sem fékk 8 mg/kg af tocilizúmabi ásamt metótrexati sýndi einnig tölfræðilega marktækar niðurstöður varðandi helstu viðbótarendapunkta. Tölulega meiri svörun náðist varðandi alla viðbótarendapunkta í hópnum sem fékk einlyfjameðferð með 8 mg/kg af tocilizúmabi en í hópnum sem eingöngu fékk metótrexat, þ.m.t. myndgreiningarlega endapunkta. Í þessari rannsókn var ACR/EULAR sjúkdómshlé (bæði samkvæmt Boolean og Index skilgreiningu) einnig greint sem fyrirfram skilgreindur könnunarendapunktur, og náðist meiri svörun í hópnum sem fengu tocilizúmab. Niðurstöður úr rannsókn VII eru sýndar í töflu 7.

**Tafla 7: Niðurstöður varðandi virkni úr rannsókn VII (WA19926) á sjúklingum með nýgreinda iktsýki sem ekki hafa fengið metótrexat**

		TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + lyfleysa N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Lyfleysa + MTX N=287
<b>Aðalendapunktur</b>					
DAS28 sjúkdómshlé					
vika 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
<b>Helstu viðbótarendapunktar</b>					
DAS28 sjúkdómshlé					
vika 52	ACR, n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
vika 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)
vika 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 (leiðrétt meðalbreyting frá upphafi)					
vika 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
<b>Myndgreiningarlegir endapunktar (meðalbreyting frá upphafi)</b>					
vika 52	umbreytt heildar Sharp stig (mTSS)	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Úrátustig	0,05**	0,15	0,25	0,63
	Liðbilsþrenging	0,03	0,11	0,17	0,51
Ekki versnun samkvæmt myndgreiningu n (%) (breyting á mTSS um ≤ 0 frá upphafi)		226 (83) <sup>‡</sup>	226 (82) <sup>‡</sup>	211 (79)	194 (73)

	TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + lyfleysa N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Lyfleysa + MTX N=287
<b>Könnunarendapunktur</b>				
vika 24: ACR/EULAR Boolean sjúkdómshlé, n (%)	47 (18,4) <sup>‡</sup>	38 (14,2)	43 (16,7) <sup>‡</sup>	25 (10,0)
ACR/EULAR Index sjúkdómshlé, n (%)	73 (28,5) <sup>‡</sup>	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
vika 52: ACR/EULAR Boolean sjúkdómshlé, n (%)	59 (25,7) <sup>‡</sup>	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR Index sjúkdómshlé, n (%)	83 (36,1) <sup>‡</sup>	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

*mTSS* - umbreytt heildar Sharp stig (modified Total Sharp Score)

*JSN* - liðbilsþrenging (Joint space narrowing)

Allur samanburður varðandi virkni er við lyfleysu + MTX. \*\*\* $p \leq 0,0001$ ; \*\* $p < 0,001$ ; \* $p < 0,05$ ;

<sup>‡</sup> $p$ -gildi  $< 0,05$  borið saman við lyfleysu + MTX, en um könnunarendapunkt var að ræða (ekki tekin með í forgangsröðun tölfræðiprófa og því ekki athuguð með tilliti til margfeldis (multiplicity))

## COVID-19

### Klínísk verkun

#### RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) samvinnurannsókn á fullorðnum einstaklingum sem lögðust inn á sjúkrahús greindir með COVID-19

RECOVERY var stór, slembiröðuð, opin, fjölsetra samanburðarrannsókn sem gerð var í Bretlandi til að meta verkun og öryggi hugsanlegra meðferðarræða fyrir fullorðna sjúklinga sem höfðu lagst inn á sjúkrahús með alvarlegan COVID-19. Allir gjaldgengir sjúklingar fengu venjubundna meðferð og var slembiraðað í upphafi rannsóknarinnar (aðalslembiröðun). Sjúklingar sem voru gjaldgengir í rannsóknina voru með klínískan grun um SARS-CoV-2 sýkingu eða staðfestingu hennar á rannsóknarstofu og engar læknisfræðilegar frábendingar gegn neinum þeirra meðferðarræða sem í boði voru. Sjúklingar með klínískar vísbendingar um versnandi COVID-19 (skilgreindur sem súrefnismettun  $< 92\%$  í venjulegu andrúmslofti eða súrefnismeðferð, auk CRP  $\geq 75$  mg/l) voru gjaldgengir í aðra slembiröðun til að fá annað hvort tocilizúmab í bláæð eða eingöngu venjubundna meðferð.

Greining á verkun var gerð hjá meðferðarþýðinu (intent-to-treat, ITT), sem í voru 4.116 sjúklingar og var 2.022 sjúklingum slembiraðað til að fá tocilizúmab + venjubundna meðferð og 2.094 sjúklingum slembiraðað til að fá eingöngu venjubundna meðferð. Lýðfræðilegir eiginleikar og einkenni sjúkdómsins hjá meðferðarþýðinu voru með svipuðum hætti í báðum meðferðarhópnum. Meðalaldur þátttakenda var 63,6 ár (staðalfrávik [SD] 13,6 ár). Meirihluti sjúklinga var karlkyns (67%) og af hvítum kynstofni (76%). Miðgildi (bil) þéttni CRP var 143 mg/l (75-982).

Við upphaf rannsóknarinnar þurftu 0,2% sjúklinganna (n=9) ekki súrefnisgjöf, 45% sjúklinganna þurftu súrefni með litlu flæði, 41% sjúklinganna þurftu öndunarstuðning án inngríps eða súrefni með miklu flæði og 14% sjúklinganna þurftu öndunarvél; 82% fengu altæka meðferð með barksterum (skilgreint sem sjúklingar þar sem altæk meðferð með barksterum var hafin fyrir eða við slembiröðun). Algengustu fylgisjúkdómarnir voru sykursýki (28,4%), hjartasjúkdómur (22,6%) og langvinnur lungnasjúkdómur (23,3%).

Aðalmælibreytan var tími fram að dauðsfalli, allt að degi 28. Áhættuhlutfall fyrir samanburð á hópnum sem fékk tocilizúmab + venjubundna meðferð og hópnum sem fékk eingöngu venjubundna meðferð var 0,85 (95% öryggismörk: 0,76 til 0,94), sem var tölfræðilega marktæk niðurstaða ( $p=0,0028$ ). Líkur á að látast allt að degi 28 voru metnar 30,7% í hópnum sem fékk tocilizúmab og 34,9% í hópnum sem

fékk eingöngu venjubundna meðferð. Munur á áhættu var metinn -4,1% (95% öryggismörk: -7,0% til -1,3%), sem var í samræmi við frumgreininguna. Áhættuhlutfall hjá fyrirfram skilgreindum undirhóp sjúklinga sem fékk altæka meðferð með barksterum við inntöku í rannsóknina var 0,79 (95% öryggismörk: 0,70 til 0,89) og hjá fyrirfram skilgreindum undirhóp sem ekki fékk altæka meðferð með barksterum við inntöku í rannsóknina var það 1,16 (95% öryggismörk: 0,91 til 1,48).

Miðgildi tíma fram að útskrift af sjúkrahúsi var 19 dagar í hópnum sem fékk tocilizúmab + venjubundna meðferð og > 28 dagar í hópnum sem fékk venjubundna meðferð (áhættuhlutfall [95% öryggismörk] = 1,22 [1,12 til 1,33]).

Hlutfall af þeim sjúklingum sem ekki þurftu öndunarvél við upphaf rannsóknarinnar, sem þurftu öndunarvél eða dóu til og með degi 28 var 35% (619/1754) í hópnum sem fékk tocilizúmab + venjubundna meðferð og 42% (754/1.800) í hópnum sem fékk eingöngu venjubundna meðferð (áhættuhlutfall [95% öryggismörk] = 0,84, [0,77 til 0,92]  $p < 0,0001$ ).

## Börn

### *Sjúklingar með sJIA*

#### Klínísk virkni

Virkni tocilizúmabs við meðhöndlun á virkum sJIA sjúkdómi var metin í 12 vikna slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn á tveimur samhliða hópum, með samanburði við lyfleysu. Sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni höfðu haft virkan sjúkdóm að minnsta kosti í 6 mánuði í heild en höfðu ekki einkenni sem kröfðust stærri steraskammta en sem samsvarar 0,5 mg/kg af prednisoni. Áhrif meðferðarinnar á átfrumuvirkjunarheilkenni hafa ekki verið rannsökuð.

Sjúklingum (sem ýmist fengu meðferð með metótrexati eða ekki) var slembiraðað í annan tveggja meðferðarhópa (tocilizúmab:lyfleysa = 2:1), 75 sjúklingar fengu tocilizúmab innrennsli á tveggja vikna fresti, annaðhvort 8 mg/kg fyrir sjúklinga  $\geq 30$  kg eða 12 mg/kg fyrir sjúklinga  $< 30$  kg, og 37 sjúklingar fengu innrennsli með lyfleysu á tveggja vikna fresti. Stigminnkandi skömmtun barkstera var leyfð frá sjöttu viku hjá sjúklingum sem höfðu náð JIA ACR70 svörun. Eftir 12 vikur eða eftir að rannsóknarmeðferð var hætt vegna versnunar sjúkdóms voru sjúklingar meðhöndlaðir í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar, með skömmtum sem reiknaðir voru út frá líkamshyngd.

#### Klínísk svörun

Aðalmælibreytan var hlutfall sjúklinga sem náði a.m.k. 30% bata samkvæmt JIA ACR viðmiðum (JIA ACR30 svörun) eftir 12 vikur, án hækkaðs líkamshita (líkamshiti aldrei  $\geq 37,5$  °C á undanförunum 7 dögum). 85% (64/75) af sjúklingum sem fengu tocilizúmab og 24,3% (9/37) af sjúklingum sem fengu lyfleysu náðu þessum áfanga. Mismunur á þessum hlutföllum var mjög marktækur ( $p < 0,0001$ ).

Hlutfall sjúklinga sem náði JIA ACR 30, 50, 70 eða 90 svörun er sýnt í töflu 8.

**Tafla 8. JIA ACR svörunarhlutfall eftir 12 vikur (% sjúklinga)**

Svörunarhlutfall	Tocilizúmab N = 75	Lyfleysa N = 37
JIA ACR 30	90,7% <sup>1</sup>	24,3%
JIA ACR 50	85,3% <sup>1</sup>	10,8%
JIA ACR 70	70,7% <sup>1</sup>	8,1%
JIA ACR 90	37,3% <sup>1</sup>	5,4%

<sup>1</sup>  $p < 0,0001$ , tocilizúmab borið saman við lyfleysu

#### Almenn verkun

85% þeirra sjúklinga sem fengu tocilizúmab og höfðu hita af völdum sJIA við upphaf rannsóknar voru hitalausir (líkamshiti aldrei  $\geq 37,5$  °C á undanförunum 14 dögum) eftir 12 vikur, borið saman við aðeins 21% af sjúklingum sem fengu lyfleysu ( $p < 0,0001$ ).

Leiðrétt meðalbreyting á verkjum samkvæmt sjónrænum mælikvarða eftir 12 vikna meðferð með tocilizúmab var lækkun um 41 stig á kvarðanum 0 – 100, borið saman við lækkun um 1 stig hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ( $p < 0,0001$ ).

#### Stigminnkandi skömmtun barkstera

Hjá sjúklingum sem náðu JIA ACR70 svörun var stigminnkandi skömmtun barkstera leyfð. 17 sjúklingar (24%) sem fengu tocilizúmab gátu minnkað barksteraskammta sína um a.m.k. 20% fram að 12. viku án þess að fá í kjölfarið skyndilega versnun svörunar í JIA ACR30 eða almenn einkenni, borið saman við 1 sjúkling (3%) sem fékk lyfleysu ( $p=0,028$ ). Haldið var áfram að minnka skammta barkstera og höfðu 44 sjúklingar hætt notkun barkstera til inntöku í 44. viku, en héldu sömu JIA ACR svörun.

#### Heilsutengdar og lífsgæða útkomur

Eftir 12 vikur var hlutfall þeirra sjúklinga sem fengu tocilizúmab og sýndu lágmarksbata sem taldist klínískt mikilvægur samkvæmt Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index spurningalistanum (skilgreint sem lækkun heildarstiga einstaklings um  $\geq 0,13$ ) marktækt hærra en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, 77% borið saman við 19% ( $p < 0,0001$ ).

#### Rannsóknaniðurstöður

Hjá 50 af 75 sjúklingum sem fengu tocilizúmab (67%) voru blóðrauðagildi undir neðri mörkum eðlilegra gilda við upphaf rannsóknar. Hjá 40 þessara sjúklinga (80%) höfðu blóðrauðagildi hækkað upp í eðlileg gildi í 12. viku, borið saman við 2 af 29 sjúklingum sem fengu lyfleysu (7%) og höfðu blóðrauðagildi undir neðri mörkum eðlilegra gilda við upphaf rannsóknar ( $p < 0,0001$ ).

#### *Sjúklingar með pJIA*

##### Klínísk virkni

Virkni tocilizúmabs var metin í rannsókninni WA19977, sem skipt var í þrjá hluta, þ.m.t. opin framhaldsrannsókn hjá börnum með virkan pJIA-sjúkdóm. Hluti I fólst í 16 vikna inngangstímabili þar sem veitt var virk meðferð með tocilizúmabi ( $n=188$ ), honum var fylgt eftir með hluta II, 24 vikna slembiröðuðu, tvíblindu tímabili þar sem gjöf lyfsins var hætt hjá hluta sjúklinganna, sem fékk lyfleysu til samanburðar ( $n=163$ ) og síðan hluta III, 64 vikna opnu meðferðartímabili. Í hluta I fengu gjaldgengir sjúklingar  $\geq 30$  kg 4 skammta af tocilizúmabi sem námu 8 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti. Sjúklingum  $< 30$  kg var slembiraðað 1:1 í hópa sem fengu annaðhvort 8 mg/kg eða 10 mg/kg af tocilizúmabi í bláæð á 4 vikna fresti, alls 4 skammta. Sjúklingar sem luku hluta I og náðu a.m.k. JIA ACR30 svörun í viku 16, borið saman við upphafsgildi, voru gjaldgengir til að taka þátt í blindaða hluta rannsóknarinnar þar sem gjöf lyfsins var hætt (hluta II). Í hluta II var sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 í hópa sem fengu annaðhvort tocilizúmab (sama skammt og í hluta I) eða lyfleysu, og var hópunum lagskipt eftir samtímis notkun metótrexats og barkstera. Hver sjúklingur hélt áfram þátttöku í hluta II fram í viku 40 eða þar til sjúklingurinn uppfyllti skilyrði um versnun í JIA ACR30 svörun (miðað við viku 16) og varð þar með gjaldgengur til að fá aftur meðferð með tocilizúmabi (í sömu skömmtum og í hluta I).

##### Klínísk svörun

Aðalmælibreytan var hlutfall sjúklinga sem fann fyrir versnun svörunar í JIA ACR30 í viku 40 borið saman við viku 16. Fjörutíu og átta prósent (48,1%, 39/81) sjúklinga sem fengu lyfleysu fundu fyrir versnun, borið saman við 25,6% (21/82) sjúklinga sem fengu tocilizúmab. Munurinn á þessum hlutföllum var tölfræðilega marktækur ( $p=0,0024$ ).

Við lok hluta I var JIA ACR30 svörun 89,4%, JIA ACR50 svörun 83,0%, JIA ACR70 svörun 62,2% og JIA ACR90 svörun 26,1%.

Hlutfall sjúklinga sem náðu JIA ACR30, ACR50 og ACR70 svörun í viku 40, miðað við upphaf rannsóknarinnar, í þeim hluta rannsóknarinnar þar sem gjöf lyfsins var hætt (hluta II), er sýnt í töflu 9. Í þessari tölfræðigreiningu voru sjúklingar, sem versnaði (og var skipt yfir á tocilizúmab) meðan þeir

tóku þátt í hluta II eða hættu þátttöku, ekki taldir hafa svarað meðferð. Viðbótargreining á JIA ACR svörun, að teknu tilliti til gagna sem skráð voru í viku 40 en án tillits til versunar, sýndi að 95,1% þeirra sjúklinga sem höfðu fengið samfellda meðferð með tocilizúmabi höfðu náð JIA ACR30 svörun eða betri svörun í viku 40.

**Tafla 9. JIA ACR svörunarhlutfall í viku 40 miðað við upphaf rannsóknarinnar (hlutfall sjúklinga)**

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

\*  $p < 0,01$ , tocilizúmab borið saman við lyfleysu

Virkum bólgnum liðum fækkaði marktækt miðað við upphaf rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (leiðrétt meðaltalsbreyting var -14,3 borið saman við -11,4;  $p=0,0435$ ). Heildarmat lækis á sjúkdómsvirkni, mælt á 0-100 mm kvarða, sýndi meiri minnkun á sjúkdómsvirkni hjá sjúklingum sem fengu tocilizúmab, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (leiðrétt meðaltalsbreyting var -45,2 mm borið saman við -35,2 mm,  $p=0,0031$ ).

Leiðrétt meðaltalsbreyting á sjónrænum verkjakvarða (VAS) eftir 40 vikna meðferð með tocilizúmabi var 32,4 mm á 0-100 mm kvarða, borið saman við 22,3 mm minnkun hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (tölfræðilega mjög marktækt,  $p=0,0076$ ).

ACR svörunarhlutfall var lægra hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með líffræðilegum lyfjum, eins og fram kemur í töflu 10 hér fyrir neðan.

**Tafla 10. Fjöldi og hlutfall sjúklinga með JIA ACR30 versnun og hlutfall sjúklinga með JIA ACR30/50/70/90 svörun í viku 40, flokkað eftir fyrri notkun líffræðilegra lyfja (þýði sem áætlað var að meðhöndla [ITT Population] – hluti II í rannsókninni)**

Fyrri notkun líffræðilegra lyfja	Lyfleysa		Allir sem fengu tocilizúmab	
	Já (N = 23)	Nei (N = 58)	Já (N = 27)	Nei (N = 55)
JIA ACR30 versnun	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR30 svörun	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ACR50 svörun	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR70 svörun	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR90 svörun	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Sjúklingar sem fengu tocilizúmab fengu síður ACR30 versnun og sýndu meiri heildar ACR svörun en sjúklingar sem fengu lyfleysu, óháð fyrri notkun líffræðilegra lyfja.

### COVID-19

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á tocilizúmabi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við COVID-19.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Notkun í bláæð

#### *Sjúklingar með iktsýki*

Lyfjahvörf tocilizúmabs voru ákvörðuð með því að beita þýðisgreiningu á lyfjahvörfum á gagnagrunn sem í voru 3552 sjúklingar með iktsýki sem fengu innrennsli í eina klukkustund með 4 eða 8 mg/kg af tocilizúmabi á 4 vikna fresti í 24 vikur eða 162 mg af tocilizúmabi gefið undir húð einu sinni í viku eða aðra hverja viku í 24 vikur.

Eftirfarandi breytur (áætluð meðalgildi  $\pm$  staðalfrávik) voru áætlaðar fyrir 8 mg/kg skammt af tocilizúmabi gefinn á 4 vikna fresti: Flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC) við jafnvægi =  $38000 \pm 13000$  klst. míkróg/ml, lágmarkspéttni ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$  míkróg/ml og hámarkspéttni ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$  míkróg/ml og voru uppsöfnunarhlutföll lág, 1,32 fyrir AUC og 1,09  $C_{\max}$ . Uppsöfnunarhlutfall  $C_{\min}$  var hærra (2,49), en búist var við á grundvelli ólínulegs skerfs úthreinsunar við lægri þéttni. Jafnvægi náðist eftir fyrstu gjöf hvað varðar  $C_{\max}$  og eftir 8 og 20 vikur fyrir hvora breytu um sig, AUC og  $C_{\min}$ . AUC,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  fyrir tocilizúmab hækkðu með vaxandi líkamsþyngd. Við líkamsþyngd  $\geq 100$  kg voru áætluð meðalgildi ( $\pm$  SD) AUC,  $C_{\min}$  og  $C_{\max}$  fyrir tocilizúmab við jafnvægi  $50000 \pm 16800$  míkróg klst./ml,  $24,4 \pm 17,5$  míkróg/ml, og  $226 \pm 50,3$  míkróg/ml fyrir hverja breytu um sig, sem eru hærri gildi en meðalútsetningargildi fyrir sjúklingahópinn (þ.e. allar líkamsþyngdir) hér að ofan. Skammtasvörunarferill (dose-response curve) fyrir tocilizúmab verður flatur við hærri skammta, sem leiðir til þess að lítill ávinningur í verkun næst við hvert þrep í aukningu á styrk tocilizúmabs. Þannig að engin aukning á verkun, sem skipti máli fyrir meðhöndlun, kom fram þegar sjúklingar fengu  $> 800$  mg af tocilizúmabi. Því er ekki mælt með notkun stærri skammta af tocilizúmabi en 800 mg í hverju innrennsli (sjá kafla 4.2).

#### *Sjúklingar með COVID-19*

Lyfjahvörf tocilizúmabs voru skilgreind með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í gagnagrunni sem í voru gögn um 380 fullorðna sjúklinga með COVID-19 í WA42380 (COVACTA) og CA42481 (MARIPOSA) rannsóknunum, sem fengu meðferð með stöku innrennsli 8 mg/kg af tocilizúmabi eða tvö innrennsli með a.m.k. 8 klukkustunda millibili. Lagt var mat á eftirtaldar breytur (spáð meðaltal $\pm$ SD) fyrir 8 mg/kg skammt af tocilizúmabi: flatarmál undir blóðþéttiferli í 28 daga ( $AUC_{0-28}$ ) = 18.312 (5.184) klst.  $\mu$ g/ml, þéttni á degi 28 ( $C_{\text{day}28}$ ) = 0,934 (1,93)  $\mu$ g/ml og hámarkspéttni ( $C_{\max}$ ) = 154 (34,9)  $\mu$ g/ml. Einnig var lagt mat á  $AUC_{0-28}$ ,  $C_{\text{day}28}$  og  $C_{\max}$  eftir tvo 8 mg/kg skammta af tocilizúmabi með 8 klukkustunda millibili (spáð meðaltal $\pm$ SD): 42.240 (11.520) klst.  $\mu$ g/ml, 8,94 (8,5)  $\mu$ g/ml og 296 (64,7)  $\mu$ g/ml, í sömu röð.

### Dreifing

Hjá sjúklingum með iktsýki var miðlægt dreifingarrúmmál 3,72 l, en útlægt dreifingarrúmmál 3,35 l sem olli 7,07 l dreifingarrúmmáli við jafnvægi.

Hjá fullorðnum sjúklingum með COVID-19 var miðlægt dreifingarrúmmál 4,52 l, en útlægt dreifingarrúmmál 4,23 l sem leiðir af sér að dreifingarrúmmálið var 8,75 l.

### Brotthvarf

Eftir að skammtur af tocilizúmabi er gefinn í bláæð verður tvífasa brotthvarf lyfsins úr blóðrás, annar fasinn er línulegur en hinn þéttniháður og ólínulegur. Hjá sjúklingum með iktsýki var línuleg úthreinsun 9,5 ml/klst. Hjá fullorðnum sjúklingum með COVID-19 var línuleg úthreinsun 17,6 ml/klst. hjá sjúklingum í flokki 3 á röðunarkvarða (ordinal scale) við upphaf rannsóknarinnar (sjúklingar sem þurftu súrefnisgjöf), 22,5 ml/klst. hjá sjúklingum í flokki 4 á röðunarkvarða við upphaf rannsóknarinnar (sjúklingar sem þurftu súrefni með miklu flæði eða öndunarstuðning án inngríps), 29 ml/klst. hjá sjúklingum í flokki 5 á röðunarkvarða við upphaf rannsóknarinnar (sjúklingar sem

þurftu öndunarvél) og 35,4 ml/klst. hjá sjúklingum í flokki 6 á röðunarkvarða við upphaf rannsóknarinnar (sjúklingar sem þurftu hjarta- og lungnavél (ECMO) eða öndunarvél auk stuðningsmeðferðar). Þéttiháð, ólínuleg úthreinsun hefur miklu hlutverki að gegna þegar þétni tocilizúmabs er lág. Þegar ólínulegt úthreinsunarferli er mettað, við hærri þétni tocilizúmabs, ákvarðast úthreinsun aðallega af línulegri úthreinsun.

Hjá sjúklingum með iktsýki var  $t_{1/2}$  fyrir tocilizúmab þéttiháður. Við jafnvægi eftir 8 mg/kg skammt á 4 vikna fresti lækkaði virkur  $t_{1/2}$  með lækandi þétni á 18 til 6 daga skömmtunarbili.

Hjá sjúklingum með COVID-19 var þétni í sermi undir magngreiningarmörkum að meðaltali 35 dögum eftir eitt innrennsli 8 mg/kg af tocilizúmabi í bláæð.

### Línulegt samband

Lyfjahvarfabreytur tocilizúmabs breyttust ekki með tímanum. Aukning sem var meira en skammtaháð varð á AUC og  $C_{min}$  við 4 og 8 mg/kg skammta á 4 vikna fresti.  $C_{max}$  hækkaði í hlutfalli við skammta. Við jafnvægi var áætlað AUC 3,2 sinnum hærra og  $C_{min}$  30 sinnum hærri þegar skammturinn var 8 mg/kg en þegar hann var 4 mg/kg.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir á áhrifum skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf tocilizúmabs hafa verið gerðar. Flestir sjúklinganna sem teknir voru með í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum höfðu eðlilega nýrnastarfsemi eða vægt skerta nýrnastarfsemi. Vægt skert nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins miðað við Cockcroft-Gault  $< 80$  ml/mín. og  $\geq 50$  ml/mín.) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf tocilizúmabs.

#### *Skert lifrastarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir á áhrifum skertrar lifrastarfsemi á lyfjahvörf tocilizúmabs.

#### *Aldur, kyn og þjóðerni*

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með iktsýki eða COVID-19 leiddi í ljós að aldur, kyn og þjóðernislegur uppruni höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf tocilizúmabs.

Niðurstöður þýðisgreininga á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með COVID-19 staðfestu að líkamsþyngd og alvarleiki sjúkdómsins eru skýribreytur (covariates) sem hafa töluverð áhrif á línulega úthreinsun tocilizúmabs.

#### *Sjúklingar með sJIA*

Lyfjahvörf tocilizúmabs voru ákvörðuð með því að nota þýðisgreiningu á lyfjahvörfum á gögnum úr gagnagrunni sem í voru 140 sjúklingar með sJIA sem fengu 8 mg/kg í bláæð á 2 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg í bláæð á 2 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd  $< 30$  kg), 162 mg undir húð einu sinni í viku (sjúklingar með líkamsþyngd  $\geq 30$  kg) eða 162 mg undir húð á 10 daga fresti eða á 2 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd undir 30 kg).

**Tafla 11. Spáð meðalgildi  $\pm$  SD fyrir lyfjahvarfabreytur við jafnvægi eftir gjöf í bláæð hjá sjúklingum með sJIA**

Lyfjahvarfabreytur fyrir tocilizúmab	8 mg/kg á 2 vikna fresti $\geq 30$ kg	12 mg/kg á 2 vikna fresti $< 30$ 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
$C_{mean}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
Uppsöfnun $C_{max}$	1,42	1,37

Lyfjahvarfabreytur fyrir tocilizúmab	8 mg/kg á 2 vikna fresti $\geq 30$ kg	12 mg/kg á 2 vikna fresti < 30 kg
Uppsöfnun $C_{trough}$	3,20	3,41
Uppsöfnun $C_{mean}$ eða $AUC_{\tau}^*$	2,01	1,95

\* $\tau$  = 2 vikur við gjöf í bláæð

Eftir gjöf í bláæð náðist u.þ.b. 90% jafnvægi í viku 8, bæði við gjöf 12 mg/kg (líkamsþyngd < 30 kg) og 8 mg/kg (líkamsþyngd  $\geq 30$  kg) á 2 vikna fresti.

Miðlægt dreifingarrúmmál hjá sJIA sjúklingum var 1,87 l og útlægt dreifingarrúmmál var 2,14 l, dreifingarrúmmál við stöðugt ástand var því 4,01 l. Línuleg úthreinsun var áætluð sem mælibreyta í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og var 5,7 ml/klst.

Helmingunartími tocilizúmabs hjá sjúklingum með sJIA er allt að 16 dagar í báðum þyngdarhópnum (8 mg/kg fyrir sjúklinga með líkamsþyngd  $\geq 30$  kg eða 12 mg/kg fyrir sjúklinga með líkamsþyngd < 30 kg) í 12. viku.

#### Sjúklingar með pJIA

Lyfjahvörf tocilizúmabs hjá sjúklingum með pJIA voru ákvörðuð með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum á gögnum úr gagnagrunni sem í voru 237 sjúklingar sem fengu meðferð með 8 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd  $\geq 30$  kg), 10 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd < 30 kg), 162 mg undir húð á 2 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd  $\geq 30$  kg) eða 162 mg undir húð á 3 vikna fresti (sjúklingar með líkamsþyngd undir 30 kg).

**Tafla 12. Spáð meðalgildi  $\pm$  SD fyrir lyfjahvarfabreytur við jafnvægi eftir gjöf í bláæð hjá sjúklingum með pJIA**

Lyfjahvarfabreytur fyrir tocilizúmab	8 mg/kg á 4 vikna fresti $\geq 30$ kg	10 mg/kg á 4 vikna fresti < 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
$C_{mean}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	42,2 $\pm$ 13,4	31,6 $\pm$ 7,84
Uppsöfnun $C_{max}$	1,04	1,01
Uppsöfnun $C_{trough}$	2,22	1,43
Uppsöfnun $C_{mean}$ eða $AUC_{\tau}^*$	1,16	1,05

\* $\tau$  = 4 vikur við gjöf í bláæð

Eftir gjöf í bláæð náðist u.þ.b. 90% jafnvægi í viku 12 við gjöf 10 mg/kg (líkamsþyngd < 30 kg) og í viku 16 við gjöf 8 mg/kg (líkamsþyngd  $\geq 30$  kg).

Helmingunartími tocilizúmabs hjá sjúklingum með pJIA er allt að 16 dagar í báðum þyngdarhópnum (8 mg/kg fyrir sjúklinga með líkamsþyngd  $\geq 30$  kg eða 10 mg/kg fyrir sjúklinga með líkamsþyngd < 30 kg) við stöðugt ástand milli skammta.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum voru ekki gerðar þar sem IgG1 einstofna mótefni eru ekki talin hafa eðlislæg krabbameinsvaldandi áhrif.



Fyrirliggjandi, forklínískar upplýsingar sýndu fram á áhrif IL-6 á framgang illkynja meina og vörn gegn frumudauða (apoptosis) í ýmsum krabbameinsgerðum. Þessar upplýsingar benda ekki til teljandi hættu á að krabbamein komi fram eða versni við meðferð með tocilizúmabi. Auk þess varð ekki vart við iktsýkisskemmdir í 6 mánaða rannsókn á langtímaeitúráhrifum hjá cynomolgus öpum eða IL-6 skertum músum.

Fyrirliggjandi, forklínískar upplýsingar benda ekki til áhrifa á frjósemi við meðferð með tocilizúmabi. Áhrif á innkirtla og æxlunarfæri sáust ekki í rannsókn á langtímaeitúráhrifum hjá cynomolgus öpum og engin áhrif á æxlunarhæfni komu fram hjá IL-6 skertum músum. Tocilizúmab gefið cynomolgus öpum snemma á meðgöngu hafði engin bein eða óbein skaðleg áhrif á meðgöngu eða þroska fósturvísa/fóstra. Smávægileg aukning varð þó á fósturlátum/fósturvísa- og fósturdauða þegar almenn áhrif voru mikil (> 100 x útsetning fyrir menn) hjá hópnum sem fékk háskammtinn 50 mg/kg/dag samanborið við lyfleysu og aðra lágskammtahópa. Þótt IL-6 virðist ekki vera varhugaverður frumuboði (cytokine) fyrir vöxt fósturs eða ónæmisstýringu á tengirás hjá móður og fóstri, er ekki hægt að útiloka tengsl þessarar niðurstöðu við tocilizúmab.

Meðferð með hliðstæðu músamótefni hafði ekki eitrunaráhrif hjá músarungum. Engin hömlun var á beinvexti, ónæmiskerfi eða kynþroska.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Súkrósi (E473)  
Pólýsorbit 80 (E433)  
L-histidín  
L-histidín hýdróklóríðeinhýdrat  
Arginínhýdróklóríð  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

### **6.3 Geymsluþol**

#### Óopnað hettuglas

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

#### Þynnt lyf

Sýnt hefur verið fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika eftir þynningu í 9 mg/ml natríumklóríðlausn í 48 klukkustundir við 30 °C og í allt að 4 sólarhringa í kæli við 2 °C - 8 °C.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lausnina sem búin var til með 9 mg/ml natríumklóríðlausn tafarlaust. Sé það ekki gert eru geymslutímar í notkun og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ættu ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2°C – 8°C, nema þynning hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar smitgátaraðstæður.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið (glösin) í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð fláts og innihald

Tocilizúmab er fáanlegt í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (bútýlgúmmi) með 4 ml, 10 ml eða 20 ml þykkni. Pakkningastærðir með 1 og 4 hettuglösom.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

### Leiðbeiningar um þynningu fyrir lyfjagjöf

Lyf til gjafar í æð á að skoða með berum augum fyrir gjöf í leit að ögnum eða upplitun. Ekki á að þynna aðrar lausnir en þær sem eru tærar eða ópallýsandi, litlausar eða fölgular og lausar við sýnilegar agnir. Notaðu á sæfða nál og sprautu til að blanda tocilizúmab.

### *Iktsýki og COVID-19*

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 100 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af tocilizúmabþykkni sem þarf í skammt sjúklings að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af tocilizúmabþykkni (0,4 ml/kg) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 100 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 100 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

### *Börn*

#### Sjúklingar með sJIA og pJIA $\geq$ 30 kg

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 100 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af tocilizúmabþykkni sem þarf í skammt sjúklings að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af tocilizúmabþykkni (**0,4 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 100 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 100 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

#### Sjúklingar með sJIA $<$ 30 kg

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 50 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af tocilizúmabþykkni sem þarf í skammt sjúklings að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af tocilizúmabþykkni (**0,6 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 50 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 50 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

#### Sjúklingar með pJIA $<$ 30 kg

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 50 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af tocilizúmabþykkni sem þarf í skammt sjúklings að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af tocilizúmabþykkni (**0,5 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 50 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 50 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

Tocilizúmab er eingöngu einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

#### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.  
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

### **• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal útvega fræðsluefni fyrir ábendingar lyfsins, iktýki, sJIA, og pJIA, sem dreift verður til allra lækna sem gert er ráð fyrir að ávísi/noti Tofidence og inniheldur eftirfarandi:

- Upplýsingar til læknis
- Upplýsingar til hjúkrunarfræðings
- Upplýsingar til sjúklings

Markaðsleyfishafi og yfirvöld í hverju landi verða að samþykka innihald og uppsetningu á fræðsluefni

ásamt áætlun um samskipti (þ.m.t. dreifingarleiðir) áður en fræðsluefniinu er dreift.

Upplýsingar til læknis skulu innihalda eftirfarandi lykilþætti:

- Tilvísun í Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) (t.d. með tengli á vefsíður Lyfjastofnunar Evrópu)
- Útreikningar á skammtastærð (fyrir sjúklinga með iktsýki, sJIA og pJIA), undirbúningur innrennslis og innrennslisraði
- Hætta á alvarlegum sýkingum
  - Lyfið má ekki gefa sjúklingum með virka sýkingu eða grun um sýkingu
  - Lyfið getur minnkað einkenni bráðar sýkingar og leitt til seinkunar á greiningu
- Hætta á eituráhrifum á lifur
  - Gæta skal varúðar þegar íhugað er að hefja meðferð með tocilizúmabi hjá sjúklingum með gildi transamínasanna ALAT eða ASAT hækkuð í meira en 1,5 x efri mörk eðlilegra gilda. Ekki er ráðlagt að meðhöndla sjúklinga með gildi ALAT eða ASAT hækkuð í meira en 5 x efri mörk eðlilegra gilda.
  - Hjá sjúklingum með iktsýki, pJIA eða sJIA á að mæla ALAT/ASAT á 4 til 8 vikna fresti fyrstu 6 mánuði meðferðar og síðan á 12 vikna fresti. Ráðlögðum breytingum á skömmtun á grundvelli gilda transamínasa, þ.m.t. að hætta meðferð með tocilizúmabi, er lýst í kafla 4.2 í Samantekt á eiginleikum lyfs.
- Hætta á rofi í meltingarvegi sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um sarpbólgu eða sár í meltingarvegi
- Ítarlegar upplýsingar um hvernig tilkynna á alvarlegar aukaverkanir
- Upplýsingar til sjúklings (afhentar sjúklingi af heilbrigðisstarfsmanni)
- Leiðbeiningar um hvernig greina eigi átfrumuvirkjunarheilkenni hjá sjúklingum með sJIA
- Ráðleggingar um rof á meðferð hjá sJIA og pJIA sjúklingum

Upplýsingar til hjúkrunarfræðings skulu innihalda eftirfarandi lykilþætti:

- Hvernig komið er í veg fyrir læknisfræðilegar villur og viðbrögð við innrennslis
  - Undirbúningur innrennslis
  - Innrennslisraði
- Eftirlit með sjúklingi og viðbrögðum við innrennslis
- Ítarlegar upplýsingar um hvernig tilkynna á alvarlegar aukaverkanir

Upplýsingar til sjúklings skulu innihalda eftirfarandi lykilþætti:

- Fylgiseðil (t.d. með tengli á vefsíður Lyfjastofnunar Evrópu)
- Varúðarkort sjúklings
  - til að vekja athygli á hættu á sýkingum sem geta orðið alvarlegar ef þær eru ekki meðhöndlaðar. Að auki geta fyrri sýkingar tekið sig upp aftur.
  - til að vekja athygli á að sjúklingar á Tofidence meðferð geta þróað með sér fylgikvilla sem heitir sarpbólga og getur orðið alvarleg ef hún er ekki meðhöndluð.
  - til að vekja athygli á að sjúklingar á Tofidence meðferð geta fengið alvarlegar lifrarskemmdir. Fylgst verður með sjúklingum með lifrarprófum. Sjúklingar eiga að tilkynna læknum tafarlaust ef vart verður við teikn eða einkenni eitursáhrifa á lifur, þ.m.t. þreytu, kviðverki eða gulu.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Tofidence 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
tocilizúmab

### 2. VIRKT EFNI

1 hettuglas inniheldur 80 mg af tocilizúmabi.

### 3. HJÁLPAREFNI

Súkrósi, pólýsorbit 80, L-histidín, L-histidín hýdróklóríðeinhýdrat, argínínhýdróklóríð og vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

80 mg/4 ml

1 hettuglas með 4 ml

4 hettuglös með 4 ml

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til innrennslis í bláæð eftir þynningu

Þynnt lyfið á að nota tafarlaust

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Tofidence 20 mg/ml sæft þykkni  
tocilizúmab  
i.v.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

i.v. innrennsli

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

80 mg/4 ml

**6. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Tofidence 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
tocilizúmab

### 2. VIRKT EFNI

1 hettuglas inniheldur 200 mg af tocilizúmabi.

### 3. HJÁLPAREFNI

Súkrósi, pólýsorbit 80, L-histidín, L-histidín hýdróklóríðeinhýdrat, argínínhýdróklóríð og vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

200 mg/10 ml

1 hettuglas með 10 ml

4 hettuglös með 10 ml

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til innrennslis í bláæð eftir þynningu  
Þynnt lyfið á að nota tafarlaust  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli  
Má ekki frjósa  
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Tofidence 20 mg/ml sæft þykkni  
tocilizúmab  
i.v.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

i.v. innrennsli

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

200 mg/10 ml

**6. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Tofidence 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn tocilizúmab

### 2. VIRKT EFNI

1 hettuglas inniheldur 400 mg af tocilizúmabi.

### 3. HJÁLPAREFNI

Súkrósi, pólýsorbit 80, L-histidín, L-histidín hýdróklóríðeinhýdrat, argínínhýdróklóríð og vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

400 mg/20 ml

1 hettuglas með 20 ml

4 hettuglös með 20 ml

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til innrennslis í bláæð eftir þynningu

Þynnt lyfið á að nota tafarlaust

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Tofidence 20 mg/ml sæft þykkni  
tocilizúmab  
i.v.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

i.v. innrennsli

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

400 mg/20 ml

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Tofidence 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn tocilizúmab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þér er gefið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Auk þessa fylgiseðils færðu **varúðarkort** með áriðandi öryggisupplýsingum sem þú þarft að kynna þér áður en meðferð með Tofidence 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn hefst og meðan á henni stendur.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tofidence og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tofidence
3. Hvernig nota á Tofidence
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tofidence
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Tofidence og við hverju það er notað

Tofidence inniheldur virka efnið tocilizúmab, en það er prótein sem myndað er af sérstökum frumum ónæmiskerfisins (einstofna mótefni) sem hamlar starfsemi sérstaks próteins (frumuboða) sem nefnist interleukín-6. Þetta prótein tekur þátt í bólguferlum líkamans og ef hömlun á því á sér stað getur það dregið úr bólgu í líkamanum. Tofidence stuðlar að því að draga úr einkennum á borð við verk og þrota í liðum og getur líka bætt getu til daglegra verka. Sýnt hefur verið fram á að Tofidence hægir á skemmdum á brjóski og beini í liðum af völdum sjúkdómsins og eykur færni til daglegra athafna.

- **Tofidence er notað til meðferðar hjá fullorðnum** með miðlungi mikla eða alvarlega iktsýki sem er sjálfsónæmissjúkdómur, þegar fyrri meðferðarúrræði hafa ekki dugað. Tofidence er venjulega gefið samhliða metótrexati. Hins vegar er hægt að gefa Tofidence eitt og sér ef læknirinn ákveður að metótrexat henti ekki.
- **Tofidence má einnig nota til meðferðar hjá fullorðnum** sem hafa ekki fengið áður metótrexat meðferð, ef þeir eru með alvarlega, virka og versnandi iktsýki.
- **Tofidence er notað til meðferðar hjá börnum með sJIA.** Tofidence er notað fyrir börn 2 ára og eldri með *virka fjölkerfa barnaliðagigt af óþekktum orsökum (systemic juvenile idiopathic arthritis; sJIA)*, bólgusjúkdóm sem veldur verkjum og þrota í einum eða fleiri liðum, ásamt hita og útbrotum. Tofidence er notað til að slá á einkenni sJIA og er hægt að gefa það ásamt metótrexati eða eitt sér.
- **Tofidence er notað til meðferðar hjá börnum með pJIA.** Tofidence er notað fyrir börn 2 ára og eldri með *virka fjölliða barnaliðagigt af óþekktum orsökum (polyarticular juvenile idiopathic arthritis; pJIA)*, bólgusjúkdóm sem veldur verkjum og bólgu í einum eða fleiri liðum. Tofidence er notað til að slá á einkenni pJIA og er hægt að gefa það ásamt metótrexati

eða eitt sér.

- **Tofidence er notað til meðferðar hjá fullorðnum** með COVID-19 sem fá altæka meðferð með barksterum og þurfa á súrefnisgjöf eða öndunarvél að halda.

## 2. Áður en byrjað er að nota Tofidence

### Ekki má nota Tofidence

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir tocilizúmabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með virka, alvarlega sýkingu.

Ef eitthvað af þessu á við um þig skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita áður en innrennslið er gefið.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Tofidence.

- Ef þú finnur fyrir **ofnæmisviðbrögðum** á borð við þyngslum fyrir brjósti, önghljóði, alvarlegum svima eða sundli, þrota í vörum eða útbrotum á húð meðan á innrennsli stendur eða eftir það, skaltu **láta lækinn vita tafarlaust**.
- Ef þú ert með **sýkingu** af einhverju tagi, skammvinna eða langvinna, eða ef þú færð oft sýkingar. **Láttu lækinn strax vita** ef þér líður illa. Tofidence getur dregið úr hæfni líkamans til að veita viðnám gegn sýkingum og getur gert sýkingu sem fyrir er verri eða aukið líkur á að ný sýking komi fram.
- Ef þú hefur verið með **berkla** áttu að láta lækinn vita. Hann leitar að merkjum og einkennum um berkla áður en meðferð með Tofidence hefst. Láttu lækinn vita tafarlaust ef einkenni berkla (viðvarandi hósti, þyngdartap, deyfð, vægur hiti) eða aðrar sýkingar koma fram á meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð.
- Ef þú hefur verið með **sár í meltingarfærum** eða **sarþbólgu** áttu að láta lækinn vita. Einkenni geta verið kviðverkur og óskýrðar breytingar á hægðum, auk hita.
- Ef þú ert með **lifrarsjúkdóm** áttu að láta lækinn vita. Læknirinn gæti gert blóðrannsókn til að rannsaka lifrarstarfsemina áður en Tofidence er notað.
- **Ef sjúklingur hefur nýlega fengið bólusetningu** (fullorðinn eða barn) eða ráðgerir að fá bólusetningu á að láta lækinn vita. Allir sjúklingar, sérstaklega börn, eiga að hafa lokið öllum bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um bólusetningar áður en þeir hefja meðferð með Tofidence, nema áriðandi sé að hefja meðferð tafarlaust. Ákveðin bóluefni á ekki að nota meðan á meðferð með Tofidence stendur.
- Láttu lækinn vita ef þú ert með **krabbamein**. Læknirinn verður að taka ákvörðun um hvort þú megir samt fá Tofidence.
- Láttu lækinn vita ef þú ert með **áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma**, svo sem hækkaðan blóðþrýsting og hækkuð kólesterólgildi. Fylgjast þarf með þessum þáttum meðan þú færð Tofidence.
- Ef þú ert með miðlungi mikla eða mikla **skerðingu á nýrnastarfsemi** mun lækinn fylgjast með þér.
- Ef þú ert með **viðvarandi höfuðverk**.

Læknirinn framkvæmir blóðrannsóknir áður en þú færð Tofidence og á meðan meðferð stendur til að

ganga úr skugga um hvort fjöldi hvítra blóðkorna og blóðflagna sé lítill eða lifrarensím séu há.

### **Börn og unglíngar**

Ekki er mælt með notkun Tofidence fyrir börn undir 2 ára aldri.

Ef barn er með sögu um **úfrumuvirkjunarheilkenni** (virkjun og stjórnlaus fjölgun tiltekinna blóðfrumna) á að láta lækinn vita. Læknirinn þarf að meta hvort eftir sem áður sé óhætt að gefa Tofidence.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Tofidence**

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem þú notar eða hefur nýlega notað (eða barnið þitt, ef það er sjúklingurinn). Þar með talin eru lyf sem fengin eru án lyfseðils. Tofidence getur haft áhrif á verkun sumra lyfja og skammt þeirra getur þurft að aðlaga. Ef þú ert að nota lyf sem innihalda einhver eftirfarandi virkra efna, **á að láta lækinn vita**:

- metýlprednisólón, dexametasón, notuð til að draga úr **bólgu**
- simvastatín eða atorvastatín, notuð til að lækka **kólesterólgildi**
- kalsíumgangaloka (t.d. amlódípín), notað til meðferðar á of **háum blóðþrýstingi**
- teófyllín, notað til meðferðar á **astma**
- warfarín eða phenprocoumon, notuð sem **blóðþynningarlyf**
- fenýtóín, notað til meðferðar á **krömpum**
- cíklósporín, notað til **bælingar á ónæmiskerfi** við líffæraígræðslur
- benzódíazepín (t.d. temazepam), notað til að **létta á kvíða**.

Þar sem klínísk reynsla er ekki fyrir hendi er ekki mælt með notkun Tofidence með öðrum líffræðilegum lyfjum sem notuð eru til meðferðar við iktsýki, sJIA eða pJIA.

### **Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi**

**Tofidence á ekki að nota á meðgöngu** nema brýna nauðsyn beri til. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

**Konur á barneignaraldri** verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

**Stöðvaðu brjóstagjöf ef þú ert að fara á Tofidence meðferð** og ráðfærðu þig við lækinn. Láttu líða að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð lýkur þangað til að þú hefur brjóstagjöf. Ekki er vitað hvort Tofidence berist í brjóstamjólk.

Fyrirliggjandi gögn benda ekki til að þessi meðferð hafi áhrif á frjósemi.

### **Akstur og notkun véla**

Þetta lyf getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli skaltu hvorki aka bifreið, hjóla né nota vélar.

## **3. Hvernig nota á Tofidence**

Ávísun lyfsins af lækni þínum er háð sérstökum takmörkunum.

**Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur þér Tofidence með dreypi í bláæð.** Þau þynna lausnina, setja upp innrennslið og fylgjast með þér á meðan þú færð meðferðina og á eftir.

### **Fullorðnir sjúklingar með iktsýki**

Venjulegur skammtur af Tofidence er 8 mg á hvert kg líkamsþyngdar. Það fer eftir svörun hvort læknirinn minnkar skammtinn í 4 mg/kg og eykur hann síðan aftur í 8 mg/kg þegar við á.

Fullorðnir fá Tofidence einu sinni á 4 vikna fresti með dreypi í bláæð (innrennsli í bláæð) á einni klukkustund.

### **Börn með sJIA (2 ára og eldri)**

Venjulegur skammtur af Tofidence fer eftir þyngd þinni.

- Ef þú vegur minna en 30 kg: er skammturinn **12 mg á hvert kg líkamsþyngdar**
- Ef þú vegur 30 kg eða meira, er skammturinn **8 mg á hvert kg líkamsþyngdar**

Skammturinn er reiknaður út frá líkamsþyngd við hverja lyfjagjöf.

Börnum með sJIA er gefið Tofidence á tveggja vikna fresti með dreypti í bláæð (innrennsli) á einni klukkustund.

### **Börn með pJIA (2 ára og eldri)**

Venjulegur skammtur af Tofidence fer eftir þyngd þinni.

- Ef þú vegur minna en 30 kg: er skammturinn **10 mg á hvert kg líkamsþyngdar**
- Ef þú vegur 30 kg eða meira, er skammturinn **8 mg á hvert kg líkamsþyngdar**

Skammturinn er reiknaður út frá líkamsþyngd við hverja lyfjagjöf.

Börnum með pJIA er gefið Tofidence á fjögurra vikna fresti með dreypti í bláæð (innrennsli) á einni klukkustund.

### **Sjúklingar með COVID-19**

Venjulegur skammtur af Tofidence er **8 mg á hvert kg líkamsþyngdar**. Nauðsynlegt getur verið að gefa annan skammt.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Þar sem læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur Tofidence er ólíklegt að þú fái of mikið. Ef þú hefur áhyggjur skaltu samt tala við lækinn.

### **Ef þú missir af Tofidence skammti**

Þar sem læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur Tofidence er ólíklegt að skammtur gleymist. Ef þú hefur áhyggjur skaltu samt tala við lækinn eða hjúkrunarfræðing.

### **Ef hætt er að nota Tofidence**

Þú átt ekki að hætta að nota Tofidence án þess að ræða það fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir geta komið fram a.m.k. allt að 3 mánuðum eftir síðasta skammtinn af Tofidence.

**Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir:** látið lækni vita undir eins.

*Þessar aukaverkanir eru algengar: þær geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.*

**Ofnæmisviðbrögð** meðan á innrennsli stendur eða eftir það:

- öndunarerfiðleikar, þyngsli fyrir brjósti eða yfirliðstilfinning
- útbrot, kláði, ofsakláði, þroti á vörum, tungu eða í andliti

Láttu lækinn vita **tafarlaust** ef vart verður við einhver þessara einkenna.

**Merki um alvarlegar sýkingar:**

- hiti og hrollur
- blöðrur í munni eða á húð
- magaverkur

### Ummerki og einkenni eiturráhrifa á lifur

*Þessar aukaverkanir eru mjög sjaldgæfar: geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum*

- þreyta
- kviðverkur
- gula (gullitun húðar eða augna)

Láttu lækninn vita **eins fljótt og hægt** er ef vart verður við einhver þessara einkenna.

### Mjög algengar aukaverkanir:

*Geta haft áhrif á fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum*

- sýkingar í efri hluta öndunarvegjar með dæmigerðum einkennum svo sem hósta, nefstíflu, nefrennsli, særindum í hálsi og höfuðverk
- há gildi blóðfitu (kólesterólgildi)

### Algengar aukaverkanir:

*Geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum*

- lungnasýking (lungnabólga)
- ristill (herpes zoster)
- frunsur (áblástur á munni), blöðrur
- sýking á húð (húðbeðsbólga), stundum með hita og hrolli
- útbrot og kláði, ofsakláði
- ofnæmisviðbrögð
- augnsýking (tárubólga)
- höfuðverkur, sundl, hár blóðþrýstingur
- munnsár, magaverkur
- vökvæðing (bjúgur) á fótleggjum, þyngdaraukning
- hósti, mæði
- lækkun á fjölda hvíttra blóðkorna í blóðrannsóknunum (daufkyrningafæð, hvítfrumnafeð)
- óeðlileg lifrarpróf (hækkun á transamínösum)
- aukning á gallrauða, sem kemur fram í blóðrannsóknunum
- lítil þéttni fibrínogens í blóði (prótein sem tekur þátt í blóðstorknun).

### Sjaldgæfar aukaverkanir:

*Geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum*

- ristilsarþbólga (hiti, ógleði, niðurgangur, hægðatregða, magaverkur)
- rauð, þrútin (bólgin) svæði í munni
- há gildi blóðfitu (þríglýseríðar)
- magasár
- nýrnasteinar
- of lítil virkni skjaldkirtils.

### Mjög sjaldgæfar aukaverkanir:

*Geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum*

- Stevens-Johnson heilkenni (útbrot, sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og flögnunar húðar)
- banvæn ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi [banvænt])
- bólga í lifur (lifrabólga), gula

### Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir:

*Geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum*

- lág blóðgildi fyrir hvítar blóðfrumur, rauðar blóðfrumur og blóðflögur
- lifrabilun

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna

aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

### **Börn með sJIA**

Almennt eru aukaverkanir hjá sjúklingum með sJIA svipaðar og hjá fullorðnum með iktsýki. Sumar aukaverkanir koma fyrir oftar: bólgur í nefi og hálsi, niðurgangur, fækkun hvítra blóðkorna, hækkuð gildi lifrarensíma.

### **Börn með pJIA**

Almennt eru aukaverkanir hjá sjúklingum með pJIA svipaðar og hjá fullorðnum með iktsýki. Sumar aukaverkanir koma fyrir oftar: bólgur í nefi og hálsi, höfuðverkur, ógleði og fækkun hvítra blóðkorna.

## **5. Hvernig geyma á Tofidence**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri öskjunni og merkimiðum hettuglasa á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið hettuglös í kæli (2°C–8°C). Má ekki frjósa.

Upplýsingar um geymslu og notkunartíma tocilizúmabs eftir þynningu þegar það er tilbúið til notkunar, má finna í kaflanum „Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum“.

Geymið hettuglasið/-glösin í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Tofidence inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er tocilizúmab.
  - Hvert 4 ml hettuglas inniheldur 80 mg af tocilizúmabi (20 mg/ml).
  - Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 200 mg af tocilizúmabi (20 mg/ml).
  - Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 400 mg af tocilizúmabi (20 mg/ml).
- Önnur innihaldsefni eru súkrósi (E473), pólýsorbat 80 (E433), L-histidín, L-histidín hýdróklóríðeinhýdrat, argínínhýdróklóríð, vatn fyrir stungulyf.

### **Lýsing á útliti Tofidence og pakkningastærðir**

Tofidence er innrennslisþykkni, lausn. Þykknið er tær eða ópallýsandi, litlaus eða ljósgulur vökvi.

Tofidence er fáanlegt í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (bútýlgúmmí) með 4 ml, 10 ml eða 20 ml þykkni. Pakkningastærðir 1 eða 4 hettuglös. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:



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

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

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

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

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

**Eesti**  
Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

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

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

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

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

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

**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

**Lietuva**  
Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

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

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

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

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

**Norge**  
Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

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

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

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

**România**  
Ewopharma România SRL  
  
Tel: + 40 212 601 407

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

**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

**Latvija**  
Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annarsstaðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

### Leiðbeiningar um þynningu fyrir lyfjagjöf

Stungulyf á að skoða með berum augum fyrir gjöf í leit að ögnum eða upplitun. Ekki á að þynna aðrar lausnir en þær sem eru tærar eða ópallýsandi, litlausar eða ljósgular og lausar við sýnilegar agnir. Notaðu á sæfða nál og sprautu til að blanda Tofidence.

### Fullorðnir sjúklingar með iktsýki og COVID-19

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 100 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af Tofidence þykkni sem þarf í skammt sjúklings, að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af Tofidence þykkni (**0,4 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 100 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 100 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

### Notkun handa börnum

#### Sjúklingar með sJIA og pJIA ≥ 30 kg

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 100 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af Tofidence þykkni sem þarf í skammt sjúklings, að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af Tofidence þykkni (**0,4 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 100 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 100 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

#### Sjúklingar með sJIA < 30 kg

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 50 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af Tofidence þykkni sem þarf í skammt sjúklings að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af Tofidence þykkni (**0,6 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 50 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 50 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

#### Sjúklingar með pJIA < 30 kg

Dragið upp það magn af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn án sótthitavalda úr 50 ml innrennslispoka sem jafngildir því rúmmáli af Tofidence þykkni sem þarf í skammt sjúklings að viðhafðri smitgát. Það magn sem þarf af Tofidence þykkni (**0,5 ml/kg**) á að draga upp úr hettuglasinu og setja í 50 ml innrennslispoka. Þannig á endanlegt rúmmál að verða 50 ml. Til að blanda lausnina á að hvolfa innrennslispokanum varlega til að forðast froðumyndun.

Tofidence er eingöngu einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.