

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RoActemra, 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 20 mg tocilizumab

Elke 4 ml injectieflacon bevat 80 mg tocilizumab (20 mg/ml).

Elke 10 ml injectieflacon bevat 200 mg tocilizumab (20 mg/ml).

Elke 20 ml injectieflacon bevat 400 mg tocilizumab (20 mg/ml).

Tocilizumab is een recombinant gehumaniseerd anti-humaan monoklonaal antilichaam van de immunoglobuline G1 (IgG1) subklasse, dat gericht is tegen de humane interleukine-6 (IL-6) receptor geproduceerd in Chinese hamsterovariumcellen (CHO) door recombinant DNA technologie.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 80 mg injectieflacon bevat 0,10 mmol (2,21 mg) natrium.

Elke 200 mg injectieflacon bevat 0,20 mmol (4,43 mg) natrium.

Elke 400 mg injectieflacon bevat 0,39 mmol (8,85 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Helder tot bijna doorschijnende, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

RoActemra, in combinatie met methotrexaat (MTX), is geïndiceerd voor:

- de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis (RA) bij volwassenen die niet eerder werden behandeld met MTX;
- de behandeling van matige tot ernstige actieve RA bij volwassenen met een ontoereikende respons op of een intolerantie voor een eerdere behandeling met één of meerdere *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD's) of tumor necrose factor (TNF) antagonisten.

RoActemra kan als monotherapie worden gegeven aan deze patiënten in geval van intolerantie voor MTX of wanneer voortzetten van de behandeling met MTX niet geschikt is.

RoActemra, in combinatie met MTX, vermindert de mate van progressie van gewrichtsschade, aangetoond middels röntgenonderzoek, en verbetert het lichamelijk functioneren.

RoActemra is geïndiceerd voor de behandeling van actieve systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA) bij patiënten van 2 jaar en ouder met een ontoereikende respons op eerdere behandeling met NSAID's en systemische corticosteroiden. RoActemra kan als monotherapie worden gegeven (in geval van intolerantie voor MTX of wanneer behandeling met MTX niet geschikt is) of in combinatie met MTX.

RoActemra is, in combinatie met MTX, geïndiceerd voor de behandeling van juveniele idiopathische polyarthritis (pJIA; reumafactor positief of negatief en uitgebreide oligoarthritis) bij patiënten van 2 jaar en ouder met een ontoereikende respons op eerdere behandeling met MTX.

RoActemra kan als monotherapie worden gegeven in geval van onverdraagbaarheid van MTX of wanneer continuering van behandeling met MTX niet geschikt is.

RoActemra is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige of levensbedreigende *cytokine-release syndrome* (CRS) geïnduceerd door chimerische antigeenreceptor (CAR) T-cellen bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met RoActemra moet worden geïnitieerd door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ervaring hebben met de diagnose en behandeling van RA, sJIA, pJIA of CRS.

De patiëntenwaarschuwingskaart moet worden verstrekt aan alle patiënten die met RoActemra worden behandeld.

Dosering

RA-patiënten

De aanbevolen dosering is 8 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per 4 weken.

Bij patiënten die meer dan 100 kg wegen, worden doses hoger dan 800 mg per infusie niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Doses hoger dan 1,2 gram zijn niet onderzocht in klinische studies (zie rubriek 5.1).

Dosisaanpassingen als gevolg van laboratoriumafwijkingen (zie rubriek 4.4)

- Leverenzymafwijkingen

Laboratorium-waarde	Actie
> 1 tot 3 x <i>Upper Limit of Normal</i> (ULN)	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen. Bij aanhoudende stijging binnen dit bereik, verlaag de RoActemra dosering naar 4 mg/kg of onderbreek de behandeling met RoActemra totdat de alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) zijn genormaliseerd. Herstart de behandeling met 4 mg/kg of 8 mg/kg, indien klinisch verantwoord.
> 3 tot 5 x ULN (bevestigd middels herhaald testen, zie rubriek 4.4)	Onderbreek de behandeling met RoActemra tot de waarde van < 3 x ULN is bereikt en volg de hierboven beschreven aanbevelingen voor de waarde > 1 tot 3 x ULN. Bij een aanhoudende stijging van > 3 x ULN; staak de behandeling met RoActemra.
> 5 x ULN	Staak de behandeling met RoActemra.

- Laag absoluut aantal neutrofielen (ANC)

Bij patiënten die niet eerder met RoActemra zijn behandeld, wordt starten van de behandeling niet aanbevolen als de patiënt een absoluut aantal neutrofielen (ANC) lager dan $2 \times 10^9/l$ heeft.

Laboratorium-waarde (cellen x $10^9/l$)	Actie
ANC > 1	Handhaaf de dosering.
ANC 0,5 tot 1	Onderbreek de behandeling met RoActemra. Wanneer het ANC toeneemt tot $> 1 \times 10^9/l$; hervat de behandeling met RoActemra met een dosering van 4 mg/kg en verhoog tot 8 mg/kg, indien klinisch verantwoord.
ANC < 0,5	Staak de behandeling met RoActemra.

- Laag aantal trombocytten

Laboratorium-waarde (cellen x $10^3/\mu l$)	Actie
50 tot 100	Onderbreek de behandeling met RoActemra. Wanneer het trombocytenaantal $> 100 \times 10^3/\mu l$ is; hervat de behandeling met RoActemra met een dosering van 4 mg/kg en verhoog tot 8 mg/kg, indien klinisch verantwoord.
< 50	Staak de behandeling met RoActemra.

Cytokine-release syndrome (CRS) (volwassenen en pediatrische patiënten)

De aanbevolen dosering voor de behandeling van CRS is 8 mg/kg gegeven als intraveneuze infusie gedurende 60 minuten bij patiënten die 30 kg of meer wegen of 12 mg/kg bij patiënten die minder dan 30 kg wegen. RoActemra kan alleen of in combinatie met corticosteroiden worden gegeven.

Indien er geen klinische verbetering van de klachten en verschijnselen van CRS optreedt na de eerste dosis, mogen er maximaal 3 additionele doseringen van RoActemra worden toegediend. Het interval tussen de opeenvolgende doseringen moet ten minste 8 uur zijn. Doses boven de 800 mg per infusie worden niet aanbevolen bij patiënten met CRS.

Patiënten met ernstige of levensbedreigende CRS hebben vaak cytopenie of een verhoogde ALAT of ASAT vanwege de onderliggende maligniteit, de voorafgaande lymfocytanafbrekende chemotherapie of CRS.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten:

sJIA-patiënten

De aanbevolen dosering voor patiënten ouder dan 2 jaar is 8 mg/kg eenmaal per 2 weken bij patiënten die 30 kg of meer wegen, of 12 mg/kg eenmaal per 2 weken bij patiënten die minder dan 30 kg wegen.

De dosis dient berekend te worden op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt bij elke toediening. Een wijziging in de dosis dient alleen gebaseerd te zijn op een consistente verandering in het lichaamsgewicht van de patiënt in de tijd.

De veiligheid en werkzaamheid van intraveneus RoActemra bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld.

Bij afwijkingen in laboratoriumonderzoek worden onderbrekingen van de toediening van tocilizumab aanbevolen bij sJIA-patiënten zoals vermeld in onderstaande tabellen. Indien passend, dient de dosis van gelijktijdig toegediend MTX en/of andere geneesmiddelen aangepast te worden of dient toediening hiervan te worden gestaakt, en dient toediening van tocilizumab onderbroken te worden totdat de klinische situatie geëvalueerd is. Aangezien er bij sJIA veel comorbiditeit is die invloed kan hebben op laboratoriumonderzoek, dient de beslissing om te stoppen met tocilizumab bij een afwijking in het laboratoriumonderzoek gebaseerd te zijn op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

- **Leverenzymafwijkingen**

Laboratorium-waarde	Actie
> 1 tot 3 x ULN	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen. Bij aanhoudende stijging binnen dit bereik, onderbreek de behandeling met RoActemra totdat de ALAT/ASAT zijn genormaliseerd.
> 3 x ULN tot 5 x ULN	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen. Onderbreek de behandeling met RoActemra tot < 3 x ULN en volg de aanbevelingen hierboven voor >1 tot 3 x ULN.
> 5 x ULN	Staak de behandeling met RoActemra. De beslissing om te stoppen met RoActemra bij sJIA vanwege een afwijking in het laboratoriumonderzoek dient gebaseerd te zijn op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

- **Laag absoluut aantal neutrofielen (ANC)**

Laboratorium-waarde (cellen x 10⁹/l)	Actie
ANC > 1	Handhaaf de dosering.
ANC 0,5 tot 1	Onderbreek de behandeling met RoActemra. Wanneer het ANC toeneemt tot > 1 x 10 ⁹ /l; hervat de behandeling met RoActemra.
ANC < 0,5	Staak de behandeling met RoActemra. De beslissing om te stoppen met RoActemra bij sJIA vanwege een afwijking in het laboratoriumonderzoek dient gebaseerd te zijn op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

- Laag aantal trombocyten

Laboratorium- waarde (cellen x 10³/μl)	Actie
50 tot 100	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen. Onderbreek de behandeling met RoActemra. Wanneer trombocytenaantal > 100 x 10 ³ /μl is; hervat de behandeling met RoActemra.
< 50	Staak de behandeling met RoActemra. De beslissing om te stoppen met RoActemra bij sJIA vanwege een afwijking in het laboratoriumonderzoek dient gebaseerd te zijn op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar om het effect te bepalen van verlaging van de dosis tocilizumab vanwege afwijkingen in laboratoriumonderzoek bij sJIA-patiënten.

De beschikbare gegevens suggereren dat klinische verbetering wordt gezien binnen 6 weken na het starten van de behandeling met RoActemra. Voortzetten van de therapie moet zorgvuldig worden overwogen bij een patiënt die binnen deze tijd geen verbetering laat zien.

pJIA-patiënten

De aanbevolen dosering voor patiënten ouder dan 2 jaar is 8 mg/kg eenmaal per 4 weken bij patiënten die 30 kg of meer wegen, of 10 mg/kg eenmaal per 4 weken bij patiënten die minder dan 30 kg wegen. De dosis dient berekend te worden op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt bij elke toediening. Een wijziging in de dosis dient alleen gebaseerd te zijn op een consistente verandering in het lichaamsgewicht van de patiënt in de tijd.

De veiligheid en werkzaamheid van intraveneus RoActemra bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld.

Bij afwijkingen in laboratoriumonderzoek worden onderbrekingen van de toediening van tocilizumab aanbevolen bij pJIA-patiënten zoals vermeld in onderstaande tabellen. Indien passend, dient de dosis van gelijktijdig toegediend MTX en/of andere geneesmiddelen aangepast te worden of dient toediening hiervan gestaakt te worden, en dient toediening van tocilizumab onderbroken te worden totdat de klinische situatie geëvalueerd is. Aangezien er bij pJIA veel comorbiditeit is die invloed kan hebben op laboratoriumonderzoek, dient de beslissing om te stoppen met tocilizumab bij een afwijking in het laboratoriumonderzoek gebaseerd te zijn op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

- Leverenzymafwijkingen

Laboratoriumwaarde	Actie
> 1 tot 3 x ULN	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen. Bij aanhoudende stijging binnen dit bereik; onderbreek de behandeling met RoActemra tot ALAT/ASAT zijn genormaliseerd.
> 3 x ULN tot 5 x ULN	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen. Onderbreek de behandeling met RoActemra tot < 3 x ULN en volg de aanbevelingen hierboven voor > 1 tot 3 x ULN.
> 5 x ULN	Staak de behandeling met RoActemra. De beslissing om te stoppen met RoActemra bij pJIA vanwege een afwijking in het laboratoriumonderzoek dient gebaseerd te zijn op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

- Laag absoluut aantal neutrofielen (ANC)

Laboratoriumwaarde (cellen x 10⁹/l)	Actie
ANC > 1	Handhaaf de dosering.
ANC 0,5 tot 1	Onderbreek de behandeling met RoActemra. Wanneer ANC toeneemt tot > 1 x 10 ⁹ /l; hervat RoActemra.
ANC < 0,5	Staak de behandeling met RoActemra. De beslissing om te stoppen met RoActemra bij pJIA vanwege een afwijking in het laboratoriumonderzoek dient gebaseerd te zijn op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

- Laag aantal trombocyten

Laboratoriumwaarde (cellen x 10³/µl)	Actie
50 tot 100	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen. Onderbreek de behandeling met RoActemra. Wanneer het trombocytenaantal > 100 x 10 ³ /µl is; hervat de behandeling met RoActemra.
< 50	Staak de behandeling met RoActemra. De beslissing om te stoppen met RoActemra bij pJIA vanwege een afwijking in het laboratoriumonderzoek dient gebaseerd te zijn op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

De beschikbare gegevens suggereren dat klinische verbetering wordt gezien binnen 12 weken na het starten van de behandeling met RoActemra. Voortzetten van de therapie moet zorgvuldig worden overwogen bij een patiënt die binnen deze tijd geen verbetering laat zien.

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk bij oudere patiënten ≥ 65 jaar.

Verminderde nierfunctie

Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie. RoActemra is niet onderzocht bij patiënten met matig tot ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2). Bij deze patiënten moet de nierfunctie nauwgezet worden gecontroleerd.

Verminderde leverfunctie

RoActemra is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Daarom kunnen geen aanbevelingen worden gedaan met betrekking tot de dosering.

Wijze van toediening

Na verdunning dient RoActemra voor RA-, sJIA-, pJIA- en CRS-patiënten als intraveneuze infusie te worden toegediend gedurende 1 uur.

RA-, sJIA-, pJIA- en CRS-patiënten ≥ 30 kg

RoActemra dient aseptisch te worden verdund tot een eindvolume van 100 ml, met steriele, pyrogeenvrije natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

sJIA-, pJIA- en CRS-patiënten < 30 kg

RoActemra dient aseptisch te worden verdund tot een eindvolume van 50 ml, met steriele, pyrogeenvrije natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve, ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infecties

Ernstige en soms fatale infecties zijn gemeld bij patiënten die immunosuppressiva kregen, waaronder RoActemra (zie rubriek 4.8, Bijwerkingen). Een behandeling met RoActemra mag niet worden gestart bij patiënten met actieve infecties (zie rubriek 4.3). Indien de patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, moet de behandeling met RoActemra worden onderbroken totdat de infectie onder controle is (zie rubriek 4.8). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de nodige voorzichtigheid betrachten wanneer wordt overwogen om RoActemra te gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van terugkerende of chronische infecties of bij patiënten met onderliggende aandoeningen die predisponerend kunnen zijn voor infecties (bijv. diverticulitis, diabetes en interstitiële longziekte).

Oplettendheid voor tijdige detectie van ernstige infecties wordt aanbevolen bij patiënten met matige tot ernstige RA, sJIA of pJIA die met biologicals worden behandeld omdat klachten en symptomen van een acute ontsteking kunnen afnemen in associatie met de onderdrukking van de acutefase-reactie.

Er moet rekening worden gehouden met de invloed van tocilizumab op C-reactieve proteïne (CRP), neutrofielen en klachten en symptomen van infecties wanneer een patiënt wordt beoordeeld op een potentiële infectie. Patiënten (waaronder jonge kinderen met sJIA of pJIA die misschien minder goed in staat zijn om hun symptomen aan te geven) en ouders/voogden van sJIA- en pJIA-patiënten, moeten worden geïnstrueerd om hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg onmiddellijk te waarschuwen bij het optreden van symptomen die wijzen op het ontstaan van een infectie, zodat de patiënt verzekerd is van een snelle evaluatie en passende behandeling.

Tuberculose

Zoals ook bij andere behandelingen met biologicals wordt aanbevolen, moeten RA-, sJIA- en pJIA-patiënten worden gescreend op latente tuberculose-infectie voorafgaand aan het starten van de behandeling met RoActemra. Patiënten met latente tuberculose moeten zijn gestart met standaard antimycobacteriële therapie voor aanvang van de behandeling met RoActemra. Voorschrijvers worden herinnerd aan het risico op vals-negatieve resultaten van tuberculinehuidtesten en interferon-gamma tuberculosebloedonderzoek, in het bijzonder bij patiënten die ernstig ziek zijn of een verzwakt immuunsysteem hebben.

Patiënten moeten geïnstrueerd worden om medisch advies te vragen als gedurende of na de behandeling met RoActemra klachten/symptomen optreden (bijv. aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lichte koorts) die kunnen wijzen op een tuberculose-infectie.

Virale reactivatie

Virale reactivatie (bijv. Hepatitis B-virus) is gemeld bij behandeling met biologicals voor RA. Bij klinische studies met tocilizumab werden patiënten die bij de screening positief waren voor hepatitis, geëxcludeerd.

Complicaties van diverticulitis

Gevallen van diverticulaire perforatie als complicatie van diverticulitis zijn soms gemeld bij de behandeling van RA-patiënten met RoActemra (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer RoActemra wordt gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van intestinale ulcera of diverticulitis. Patiënten met symptomen die een mogelijke indicatie kunnen zijn voor gecompliceerde diverticulitis zoals buikpijn, hemorragie en/of onverklaarbare verandering van de stoelgang met koorts moeten direct worden geëvalueerd. Dit om een vroegtijdige identificatie van diverticulitis, die geassocieerd kan zijn met gastro-intestinale perforatie, te bewerkstelligen.

Overgevoeligheidsreacties

Er zijn ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, gemeld die worden geassocieerd met de infusie van RoActemra (zie rubriek 4.8). Dergelijke reacties kunnen ernstiger en mogelijk fataal zijn bij patiënten die tijdens eerdere infusies overgevoeligheidsreacties hebben ervaren, zelfs als ze premedicatie met steroïden en antihistaminica hebben ontvangen. Voor het geval van een anafylactische reactie tijdens de behandeling met RoActemra, moet adequate behandeling voor direct gebruik beschikbaar te zijn. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige overgevoeligheidsreactie/ ernstige infusiegerelateerde reactie optreedt, moet de toediening van RoActemra onmiddellijk worden gestopt en moet de behandeling met RoActemra permanent gestaakt worden.

Actieve leveraandoening en verminderde leverfunctie

Behandeling met RoActemra, met name bij gelijktijdige toediening met MTX, kan worden geassocieerd met een stijging van de levertransaminasen. Daarom moet de nodige voorzichtigheid betracht worden wanneer een behandeling wordt overwogen bij patiënten met een actieve leveraandoening of een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Levertoxiciteit

Voorbijgaande of intermitterende lichte en matige stijgingen van levertransaminasen zijn vaak gemeld bij behandeling met RoActemra (zie rubriek 4.8). Een toename in frequentie van deze stijgingen werd waargenomen wanneer een potentieel hepatotoxisch middel (bijv. MTX) in combinatie met

RoActemra werd gebruikt. Andere leverfunctietesten, waaronder bilirubine, moeten worden overwogen wanneer dit klinisch geïndiceerd is.

Ernstige geneesmiddel-geïnduceerde leverschade, waaronder acuut leverfalen, hepatitis en geelzucht, zijn waargenomen bij RoActemra (zie rubriek 4.8). Ernstige leverschade trad op tussen de 2 weken tot meer dan 5 jaar na het starten van RoActemra. Gevallen van acuut leverfalen zijn gemeld waarbij een levertransplantatie nodig was. Adviseer patiënten onmiddellijk medische hulp te zoeken bij verschijnselen van leverschade.

Voorzichtigheid is geboden wanneer men overweegt de behandeling met RoActemra te starten bij patiënten met verhoogde spiegels ALAT- of ASAT-spiegels van $> 1,5 \times \text{ULN}$. Bij patiënten met een ALAT of ASAT van $> 5 \times \text{ULN}$ op baseline wordt de behandeling niet aanbevolen.

Bij patiënten met RA, pJIA en sJIA moeten de ALAT/ASAT-waarden elke 4 tot 8 weken worden gecontroleerd tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling en daarna elke 12 weken. Voor de aanbevolen dosisaanpassingen, inclusief staken van de behandeling met RoActemra, op basis van levertransaminasenspiegels, zie rubriek 4.2. Bij een ALAT- of ASAT-stijging van $> 3\text{-}5 \times \text{ULN}$, die bevestigd is middels herhaald onderzoek, moet de behandeling met RoActemra worden onderbroken.

Hematologische afwijkingen

Een afname van het aantal neutrofielen en trombocyten is waargenomen bij de behandeling met tocilizumab 8 mg/kg in combinatie met MTX (zie rubriek 4.8). Er kan een verhoogd risico zijn op neutropenie bij patiënten die in het verleden met TNF antagonist zijn behandeld.

Bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met RoActemra, wordt het starten van de behandeling bij patiënten met een absoluut aantal neutrofielen (ANC) lager dan $2 \times 10^9/l$ niet aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden wanneer RoActemra wordt overwogen bij patiënten met een laag aantal trombocyten (d.w.z. trombocyten $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$). Bij patiënten die een ANC van $< 0,5 \times 10^9/l$ of een aantal trombocyten van $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ ontwikkelen, wordt het voortzetten van de behandeling niet aanbevolen.

Ernstige neutropenie kan geassocieerd zijn met een verhoogd risico op ernstige infecties, hoewel tot op heden uit klinische studies met RoActemra geen duidelijk verband is gebleken tussen vermindering van neutrofielen en het ontstaan van ernstige infecties.

Bij RA-patiënten moeten neutrofielen en trombocyten 4 tot 8 weken na de start van de therapie worden gecontroleerd en daarna conform de algemene klinische praktijk. Voor aanbevolen wijzigingen van de dosering op basis van ANC en het aantal trombocyten zie rubriek 4.2.

Bij sJIA- en pJIA-patiënten moeten neutrofielen en trombocyten bij de tweede infusie worden gecontroleerd en daarna conform de algemene klinische praktijk, zie rubriek 4.2.

Lipideparameters

Stijging van de lipideparameters, waaronder totaal cholesterol, LDL, HDL en triglyceriden, zijn waargenomen bij patiënten die met tocilizumab werden behandeld (zie rubriek 4.8). Bij de meerderheid van de patiënten was er geen stijging van de atherogene index en een verhoogd totaal cholesterol reageerde op een behandeling met lipideverlagende middelen.

De lipideparameters moeten bij RA-, sJIA- en pJIA-patiënten 4 tot 8 weken na de start van de therapie met RoActemra worden bepaald. Patiënten moeten behandeld worden volgens de lokale klinische richtlijnen voor de behandeling van hyperlipidemie.

Neurologische aandoeningen

Artsen moeten alert zijn op symptomen die mogelijk indicatief kunnen zijn voor beginnende demyeliniseringsaandoening van het centraal zenuwstelsel (CZS). Het is op dit moment onbekend of RoActemra demyelinisering van het CZS kan veroorzaken.

Maligniteiten

Het risico op maligniteiten is verhoogd bij patiënten met RA. Immunomodulerende geneesmiddelen kunnen het risico op maligniteiten verhogen.

Vaccinaties

Levende en levend verzwakte vaccins mogen niet gelijktijdig met RoActemra gegeven worden omdat de klinische veiligheid hiervan niet is vastgesteld. In een gerandomiseerde open-label studie vertoonden volwassen RA-patiënten, behandeld met RoActemra en MTX, een effectieve respons op zowel de 23-valente pneumokokken-polysaccharide vaccins als de tetanustoxoïde vaccins. De respons was vergelijkbaar met de respons die werd waargenomen bij patiënten die alleen MTX kregen. Het wordt voor alle patiënten, met name sJIA- en pJIA-patiënten, aanbevolen om te voldoen aan alle immunisaties volgens de huidige immunisatie-richtlijnen alvorens te starten met de behandeling met RoActemra. De tijd tussen levende vaccinaties en het starten van de behandeling met RoActemra moet in overeenstemming zijn met de huidige vaccinatierichtlijnen voor immunosuppressiva.

Cardiovasculair risico

RA-patiënten hebben een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen. Risicofactoren bij deze patiënten (bijv. hypertensie, hyperlipidemie) moeten worden behandeld volgens de algemene richtlijnen.

Combinatie met TNF-antagonisten

Er is geen ervaring met het gebruik van RoActemra in combinatie met TNF-antagonisten of andere biologicals bij behandeling van RA-, sJIA- of pJIA-patiënten. Combinatietherapie van RoActemra met andere biologicals wordt niet aanbevolen.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 1,17 mmol (of 26,55 mg) natrium bij een maximale dosering van 1200 mg. Dit is van belang bij patiënten die een natriumgecontroleerd dieet volgen. Een dosering van 1025 mg van dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg), dat wil zeggen dat het wezenlijk "natriumvrij" is.

Pediatrische patiënten

sJIA-patiënten

Het macrofaagactivatiesyndroom (MAS) is een ernstige, levensbedreigende aandoening die zich bij sJIA-patiënten kan ontwikkelen. Bij klinische studies is RoActemra niet bestudeerd bij patiënten tijdens een episode van actief MAS.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 10 mg/kg tocilizumab met 10-25 mg MTX eenmaal per week had geen klinisch significante invloed op de MTX blootstelling.

Farmacokinetische populatieanalyses tonen geen invloed aan van MTX, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) of corticosteroiden op de tocilizumabklaring.

De expressie van hepatische CYP450-enzymen wordt onderdrukt door cytokines, zoals IL-6, die chronische ontstekingen stimuleren. De CYP450-expressie kan derhalve teruggedraaid worden wanneer met potente cytokineremmende therapieën, zoals tocilizumab, wordt gestart.

In-vitro-onderzoeken met gekweekte humane hepatocyten laten zien dat IL-6 een verlaging van CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4-enzymexpressie veroorzaakt. Tocilizumab normaliseert de expressie van deze enzymen.

In een studie bij RA-patiënten werd een daling van de simvastatinespiegels (CYP3A4) van 57% waargenomen 1 week na een enkele dosis tocilizumab. Dit was tot een niveau gelijk aan, of iets hoger dan, waargenomen bij gezonde mensen.

Wanneer de behandeling met tocilizumab wordt gestart of gestaakt, moeten patiënten die geneesmiddelen gebruiken die worden gemetaboliseerd door de enzymen CYP450-3A4, -1A2 of -2C9 (o.a. methylprednisolon, dexamethason (met kans op oraal glucocorticoïde ontwenningssyndroom), atorvastatine, calciumantagonisten, theofylline, warfarine, fenprocoumon, fenytoïne, ciclosporine en benzodiazepines) en die op individuele basis worden aangepast, worden gecontroleerd omdat de doses mogelijk verhoogd moeten worden om de therapeutische werking te handhaven. Gezien de lange eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$), kan de invloed van tocilizumab op de CYP450-enzymactiviteit na het staken van de behandeling enkele weken aanhouden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten gedurende de behandeling en tot 3 maanden daarna effectieve anticonceptie gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van tocilizumab bij zwangere vrouwen. Uit een dieronderzoek is bij een hoge dosis een verhoogd risico op spontane abortus/embryo-foetale dood gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

RoActemra mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij beslist noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tocilizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. De excretie van tocilizumab in de moedermelk is niet onderzocht bij dieren. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met RoActemra moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Beschikbare niet-klinische gegevens duiden niet op een effect op de vruchtbaarheid tijdens tocilizumab-behandeling.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

RoActemra heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8, duizeligheid).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen (voorkomend bij $\geq 5\%$ van de patiënten behandeld met tocilizumab-monotherapie of in combinatie met DMARD's) waren infecties van de bovenste luchtwegen, nasofaryngitis, hoofdpijn, hypertensie en een verhoogde ALAT-spiegel.

De meest ernstige bijwerkingen waren ernstige infecties, complicaties van diverticulitis en overgevoelighedsreacties.

RA-patiënten

Het veiligheidsprofiel van tocilizumab is onderzocht in 4 placebogecontroleerde studies (studies II, III, IV en V), 1 MTX-gecontroleerde studie (studie I) en hun extensieperiodes (zie rubriek 5.1).

De dubbelblinde gecontroleerde periode was 6 maanden bij vier studies (studies I, III, IV en V) en was maximaal 2 jaar bij één studie (studie II). In de dubbelblinde gecontroleerde studies kregen 774 patiënten tocilizumab 4 mg/kg in combinatie met MTX, 1870 patiënten kregen tocilizumab 8 mg/kg in combinatie met MTX of andere DMARD's en 288 patiënten kregen tocilizumab 8 mg/kg als monotherapie.

De populatie met langdurige blootstelling omvatte alle patiënten die ten minste één dosis tocilizumab hadden ontvangen, of in de dubbelblinde gecontroleerde periode of in de open-label-extensiefase van de studies. Van de 4009 patiënten in deze populatie kregen 3577 patiënten een behandeling voor ten minste 6 maanden, 3296 voor ten minste één jaar, 2806 voor ten minste 2 jaar en 1222 voor 3 jaar.

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken en/of spontane meldingen na het op de markt brengen van RoActemra en meldingen uit de literatuur en niet-interventionele onderzoeksprogramma's zijn weergegeven in tabel 1 naar MedDRA systeem/orgaanklasse. De bijbehorende frequentie categorie van elke bijwerking is gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) of zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen die optraden bij patiënten met RA tijdens het gebruik van tocilizumab als monotherapie of in combinatie met MTX of een andere DMARD in de dubbelblinde gecontroleerde periode of na het op de markt brengen

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentiegroepen en voorkeurstermen			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste-luchtweginfecties	Cellulitis, Pneumonie, Orale herpes simplex, Herpes zoster	Diverticulitis	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Buikpijn, Ulceraties in de mond, Gastritis	Stomatitis, Maagulcus	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, Pruritus, Urticaria		Stevens-johnsonsyndroom ³
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, Duizeligheid		
Onderzoeken		Stijging levertransaminasen, Gewichtstoename, Stijging totaal bilirubine*		
Bloedvataandoeningen		Hypertensie		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Leukopenie, Neutropenie, Hypofibrinogenemie		
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylaxie (fataal) ^{1, 2,3}
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypercholesterolemie*		Hypertriglyceridemie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Perifeer oedeem, Overgevoeligheidsreactie		
Oogaandoeningen		Conjunctivitis		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoesten, Dyspneu		
Nier- en urineweg-aandoeningen			Nefrolithiase	
Endocriene aandoeningen			Hypothyreoïdie	
Lever- en galaandoeningen				Geneesmiddelgeïnduceerde leverschade, hepatitis, geelzucht. Zeer zelden: leverfalen

* omvat verhogingen welke verzameld zijn via routinematige controles in een laboratorium (zie tekst hieronder)

¹ Zie rubriek 4.3

² Zie rubriek 4.4

³ Deze bijwerking werd gemeld na het in de handel brengen, maar werd niet waargenomen tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken. De frequentie categorie is geschat als de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval berekend op basis van het totaal aantal patiënten blootgesteld aan tocilizumab in klinische onderzoeken.

Infecties

In de 6 maanden durende gecontroleerde studies was het aantal van alle gemelde infecties bij de behandeling met tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD's 127 voorvallen per 100 patiëntjaren vergeleken

met 112 voorvallen per 100 patiëntjaren bij placebo plus DMARD's. In de populatie met langdurige blootstelling was het totale aantal infecties met RoActemra 108 voorvallen per 100 patiëntjaren blootstelling.

In de 6 maanden durende gecontroleerde klinische studies, was het aantal gemelde ernstige infecties met tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD's 5,3 voorvallen per 100 patiëntjaren blootstelling vergeleken met 3,9 voorvallen per 100 patiëntjaren blootstelling bij de placebo plus DMARD-groep. In het monotherapieonderzoek was het aantal gemelde ernstige infecties 3,6 voorvallen per 100 patiëntjaren blootstelling in de tocilizumabgroep en 1,5 voorvallen per 100 patiëntjaren blootstelling bij de MTX-groep.

Bij de populatie met langdurige blootstelling was het totale aantal ernstige infecties (bacterieel, viraal en schimmel) 4,7 voorvallen per 100 patiëntjaren. De gemelde ernstige infecties, enkele met fatale afloop, waren o.a. actieve tuberculose, hetgeen zich kan presenteren met intrapulmonale of extrapulmonale ziekte, invasieve pulmonale infecties, waaronder candidiasis, aspergillose, coccidioïdomycose en pneumocystis jiroveci, pneumonie, cellulitis, herpes zoster, gastro-enteritis, diverticulitis, sepsis en bacteriële artritis. Gevallen van opportunistische infecties zijn gemeld.

Interstitiële longziekte

Het risico op het ontwikkelen van infecties kan toenemen bij een verminderde longfunctie. Er zijn postmarketingmeldingen van interstitiële longziekten (waaronder pneumonitis en longfibrose), waarvan sommige een fatale afloop hadden.

Gastro-intestinale perforatie

Tijdens de 6 maanden durende gecontroleerde klinische studies was het totale aantal gastro-intestinale perforaties 0,26 voorvallen per 100 patiëntjaren bij behandeling met tocilizumab. Bij de populatie met langdurige blootstelling was het totaal aantal gastro-intestinale perforaties 0,28 voorvallen per 100 patiëntjaren. Gastro-intestinale perforaties bij gebruik van tocilizumab werden voornamelijk gemeld als complicaties van diverticulitis, waaronder gegeneraliseerde purulente peritonitis, lage gastro-intestinale perforaties, fistels en abscessen.

Infusiereacties

In de 6 maanden durende gecontroleerde studies zijn infusiegerelateerde bijwerkingen (specifieke gebeurtenissen die voorkomen gedurende of binnen 24 uur na infusie) bij 6,9 % van de patiënten in de tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD-groep en bij 5,1 % van de patiënten in de placebo plus DMARD-groep gemeld. Bijwerkingen die tijdens de infusie zijn gemeld waren voornamelijk episoden van hypertensie; bijwerkingen die binnen 24 uur na de infusie zijn gemeld waren hoofdpijn en huidreacties (uitslag en urticaria). Deze gebeurtenissen hadden geen gevolgen voor de behandeling.

Het aantal anafylactische reacties (die voorkwamen bij in totaal 8 van de 4009 patiënten, 0,2 %) was verscheidene malen hoger bij de 4 mg/kg dosering vergeleken met de 8 mg/kg dosering. Klinisch significante overgevoelighedsreacties geassocieerd met tocilizumab waarbij staken van de behandeling noodzakelijk was, zijn bij in totaal 56 van de 4009 (1,4 %) patiënten gemeld die tijdens de gecontroleerde en open-label klinische studies werden behandeld met tocilizumab. Deze reacties werden over het algemeen bij de 2^e tot aan de 5^e infusie van tocilizumab waargenomen (zie rubriek 4.4). Anafylaxie met fatale afloop is gemeld tijdens behandeling met tocilizumab intraveneus na het toekennen van de handelsvergunning (zie rubriek 4.4).

Immunogeniciteit

In de 6 maanden durende gecontroleerde klinische studies zijn in totaal 2876 patiënten getest op anti-tocilizumabantilichamen. Van de 46 patiënten (1,6%) die anti-tocilizumabantilichamen ontwikkelden, hadden 6 patiënten een geassocieerde medisch significante overgevoelighedsreactie, wat leidde tot het permanent staken van de behandeling bij 5 van hen. Dertig patiënten (1,1%) ontwikkelden neutraliserende antilichamen.

Hematologische afwijkingen

Neutrofielen

Bij de 6 maanden durende gecontroleerde studies werd een afname van het neutrofielenaantal onder $1 \times 10^9/l$ gezien bij 3,4% van de patiënten die behandeld werden met tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD's vergeleken met < 0,1% van de patiënten die behandeld werden met placebo plus DMARD's. Bij ongeveer de helft van de patiënten die een absoluut neutrofielenaantal van $< 1 \times 10^9/l$, ontwikkelde, gebeurde dit binnen 8 weken na het starten van de therapie. Afname onder de $0,5 \times 10^9/l$ is gemeld bij 0,3% van de patiënten die tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD's kregen. Infecties met neutropenie zijn gemeld.

Tijdens de dubbelblinde gecontroleerde periode en bij langdurige blootstelling bleven het patroon en de incidentie van de daling van het aantal neutrofielen gelijk aan wat werd waargenomen bij de 6 maanden durende gecontroleerde klinische studies.

Trombocyten

In de 6 maanden durende gecontroleerde studies daalde het aantal trombocyten onder $100 \times 10^3/\mu l$ bij 1,7% van de patiënten die behandeld werden met tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD's vergeleken met < 1% bij de patiënten die behandeld werden met placebo plus DMARD's. Deze afname ging niet gepaard met geassocieerde bloedingen.

Tijdens de dubbelblinde gecontroleerde periode en bij langdurige blootstelling bleven het patroon en de incidentie van de daling van het aantal trombocyten gelijk aan wat werd waargenomen bij de 6 maanden durende gecontroleerde klinische studies.

Na het in de handel brengen zijn zeer zelden gevallen van pancytopenie voorgekomen.

Stijging van levertransaminasen

Tijdens de 6 maanden durende gecontroleerde studies is een kortstondige stijging van ALAT/ASAT > 3 x ULN waargenomen bij 2,1% van de patiënten die behandeld werden met tocilizumab 8 mg/kg vergeleken met 4,9% van de patiënten die behandeld werden met MTX en bij 6,5% van de patiënten met 8 mg/kg tocilizumab plus DMARD vergeleken met 1,5% van de patiënten die behandeld werden met placebo plus DMARD.

Toevoeging van potentieel hepatotoxische geneesmiddelen (bijv. MTX) aan tocilizumab monotherapie resulteerde in een toename van de frequentie van deze stijgingen. Stijging van ALAT/ASAT > 5 x ULN werd gezien bij 0,7% van de patiënten die behandeld werden met tocilizumab monotherapie en bij 1,4% van de patiënten die behandeld werden met tocilizumab plus DMARD. Het merendeel van hen staakte de behandeling met tocilizumab definitief. Gedurende de dubbelblinde gecontroleerde periode is de incidentie van indirect bilirubine die hoger is dan de ULN, verzameld als routinematige laboratoriumparameter, 6,2% bij patiënten die behandeld werden met tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD werden behandeld. Een totaal van 5,8% van de patiënten had een verhoging van indirect bilirubine van > 1 tot 2 x ULN en 0,4% had een verhoging van > 2 x ULN.

Tijdens de dubbelblinde gecontroleerde periode en bij langdurige blootstelling bleven het patroon en de incidentie van de stijging van ALAT/ASAT gelijk aan wat werd waargenomen tijdens de 6 maanden durende gecontroleerde klinische studies.

Lipideparameters

Tijdens de 6 maanden durende gecontroleerde onderzoeken, is een toename van de lipideparameters zoals totaal cholesterol, triglyceriden, LDL-cholesterol en/of HDL-cholesterol vaak gemeld. Met routinematige controles in het laboratorium werd waargenomen dat ongeveer 24% van de patiënten die bij klinische studies RoActemra kregen, een aanhoudende stijging van de totaal cholesterol $\geq 6,2$ mmol/l had, waarvan 15% een aanhoudende stijging van LDL-cholesterol tot $\geq 4,1$ mmol/l ervaarde. Stijgingen van lipideparameters reageerden op behandeling met lipideverlagende middelen.

Tijdens de dubbelblinde gecontroleerde periode en bij langdurige blootstelling bleven het patroon en de incidentie van de stijging van de lipideparameters gelijk aan wat werd waargenomen tijdens de 6 maanden durende gecontroleerde klinische studies.

Maligniteiten

Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar om de potentiële incidentie van maligniteiten als gevolg van blootstelling aan tocilizumab te bepalen. Langetermijnveiligheidsbeoordelingen zijn nog gaande.

Huidreacties

Na het in de handel brengen is zelden melding gedaan van Stevens-Johnsonsyndroom.

sJIA- en pJIA-patiënten

Het veiligheidsprofiel van tocilizumab bij pediatrische patiënten wordt samengevat in de onderstaande rubrieken over pJIA en sJIA. Over het algemeen was het soort bijwerkingen bij pJIA- en sJIA-patiënten vergelijkbaar met bijwerkingen bij RA-patiënten, zie rubriek 4.8.

Bijwerkingen bij pJIA- en sJIA-patiënten die behandeld werden met tocilizumab worden weergegeven in tabel 2 en zijn ingedeeld naar MedDRA systeem/orgaanklasse. De bijbehorende frequentie categorie is voor iedere bijwerking gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) of soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabel 2. Bijwerkingen die optraden in klinische onderzoeken bij patiënten met sJIA of pJIA tijdens het gebruik van tocilizumab als monotherapie of in combinatie met MTX

MedDRA systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie		
		Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen				
	Bovensteluchtweg-infecties	pJIA, sJIA		
	Nasofaryngitis	pJIA, sJIA		
Maagdarmsstelselaandoeningen				
	Misselijkheid		pJIA	
	Diarree		pJIA, sJIA	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
	Infusiegerelateerde reacties		pJIA ¹ , sJIA ²	
Zenuwstelselaandoeningen				
	Hoofdpijn	pJIA	sJIA	
Onderzoeken				
	Verhoogde levertransaminasen		pJIA	
	Verlaagd aantal neutrofielen	sJIA	pJIA	
	Verlaagd aantal trombocyten		sJIA	pJIA
	Verhoogd cholesterol		sJIA	pJIA

1. Infusiegerelateerde reacties bij pJIA-patiënten omvatten (maar waren niet beperkt tot) hoofdpijn, misselijkheid en hypotensie

2. Infusiegerelateerde reacties bij sJIA-patiënten omvatten (maar waren niet beperkt tot) huiduitslag, urticaria, diarree, epigastrisch ongemak, artralgie en hoofdpijn.

pJIA-patiënten

Het veiligheidsprofiel van intraveneus RoActemra bij pJIA is onderzocht bij 188 patiënten van 2 tot 17 jaar oud. De totale blootstelling van de patiënt was 184,4 patiëntjaren. De frequentie van bijwerkingen bij pJIA-patiënten wordt weergegeven in tabel 2. De bijwerkingen bij pJIA-patiënten waren vergelijkbaar met die waargenomen bij RA- en sJIA-patiënten, zie rubriek 4.8. Voorvallen van nasofaryngitis, hoofdpijn, misselijkheid en verlaagd aantal neutrofielen werden vaker gemeld bij de

pJIA-populatie dan bij de volwassen RA-populatie. Voorvallen van verhoogd cholesterol werden minder vaak gemeld bij de pJIA-populatie dan bij de volwassen RA-populatie.

Infecties

Het aantal infecties in de tocilizumab-populatie (patiënten die ten minste één dosis tocilizumab ontvingen) was 163,7 per 100 patiëntjaren. De meest waargenomen bijwerkingen waren nasofaryngitis en bovensteluchtweginfecties. Het aantal ernstige infecties was numeriek hoger bij patiënten met een lichaamsgewicht < 30 kg die werden behandeld met 10 mg/kg tocilizumab (12,2 per 100 patiëntjaren) vergeleken met patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 30 kg die werden behandeld met 8 mg/kg tocilizumab (4,0 per 100 patiëntjaren). De incidentie van infecties waarbij dosisonderbrekingen noodzakelijk waren, was ook numeriek hoger bij patiënten met een lichaamsgewicht < 30 kg die werden behandeld met 10 mg/kg tocilizumab (21,4%) vergeleken met patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 30 kg die werden behandeld met 8 mg/kg tocilizumab (7,6%).

Infusiereacties

Bij pJIA-patiënten zijn infusiegerelateerde reacties gedefinieerd als alle voorvallen die optreden tijdens of binnen 24 uur na een infusie. In de tocilizumab-populatie (patiënten die ten minste één dosis tocilizumab ontvingen) kregen 11 patiënten (5,9%) infusiegerelateerde reacties tijdens de infusie en kregen 38 patiënten (20,2%) een voorval binnen 24 uur na de infusie. De meest voorkomende voorvallen tijdens de infusie waren hoofdpijn, misselijkheid en hypotensie en binnen 24 uur na de infusie duizeligheid en hypotensie. Over het algemeen waren de bijwerkingen die waargenomen werden tijdens of binnen 24 uur na de infusie vergelijkbaar met die gezien bij RA- en sJIA-patiënten, zie rubriek 4.8.

Er werden geen klinisch significante overgevoelighedsreacties, geassocieerd met tocilizumab, gemeld waarvoor staken van de behandeling nodig was.

Immunogeniciteit

Eén patiënt in de 10 mg/kg < 30 kg groep ontwikkelde positieve anti-tocilizumabantilichamen zonder dat er een overgevoelighedsreactie optrad. Deze patiënt heeft zich vervolgens uit de studie teruggetrokken.

Neutrofielen

Tijdens routinelaboratoriumonderzoek in de tocilizumab-populatie (patiënten die ten minste één dosis tocilizumab ontvingen) trad een daling in het aantal neutrofielen tot onder de $1 \times 10^9/l$ op bij 3,7% van de patiënten.

Trombocyten

Tijdens routinelaboratoriumonderzoek in de tocilizumab-populatie (patiënten die ten minste één dosis tocilizumab ontvingen) had 1% van de patiënten een daling in het aantal trombocyten tot $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ zonder geassocieerde bloedingen.

Stijging van levertransaminasen

Tijdens routinelaboratoriumonderzoek in de tocilizumab-populatie (patiënten die ten minste één dosis tocilizumab ontvingen) trad een stijging in ALAT of ASAT van $\geq 3 \times ULN$ op bij respectievelijk 3,7% en < 1% van de patiënten.

Lipideparameters

Tijdens routinelaboratoriumonderzoek in het intraveneus RoActemra-onderzoek WA19977 trad bij respectievelijk 3,4% en 10,4% van de patiënten een post-baseline stijging op van hun LDL-cholesterol tot ≥ 130 mg/dl en totaal cholesterol tot ≥ 200 mg/dl op enig moment gedurende de behandeling.

sJIA-patiënten

Het veiligheidsprofiel van intraveneus RoActemra bij sJIA is onderzocht bij 112 patiënten van 2 tot 17 jaar oud. Tijdens de 12-weekse dubbelblinde gecontroleerde fase kregen 75 patiënten een behandeling met tocilizumab (8 mg/kg of 12 mg/kg op basis van lichaamsgewicht). Na 12 weken of bij het

overgaan op RoActemra vanwege verergering van de ziekte, werden patiënten behandeld in de open-label-extensiefase.

In het algemeen waren de bijwerkingen bij sJIA-patiënten vergelijkbaar met die gezien bij RA-patiënten, zie rubriek 4.8. De frequentie van bijwerkingen bij sJIA-patiënten wordt weergegeven in tabel 2. Patiënten met sJIA hadden vaker nasofaryngitis, een verlaagd aantal neutrofielen, verhoogde levertransaminasen en diarree vergeleken met de volwassen RA-populatie. Voorvallen van verhoogd cholesterol werden minder vaak gemeld bij de sJIA-populatie dan bij de volwassen RA-populatie.

Infecties

In de 12-weekse gecontroleerde fase was het aantal infecties in de intraveneus RoActemra-groep 344,7 per 100 patiëntjaren en 287,0 per 100 patiëntjaren in de placebogroep. In de open-label-extensiefase (deel II) bleef het aantal infecties in totaal vergelijkbaar, met 306,6 per 100 patiëntjaren.

In de 12-weekse gecontroleerde fase was het aantal ernstige infecties in de intraveneus RoActemra-groep 11,5 per 100 patiëntjaren. Na één jaar in de open-label-extensiefase bleef het totale aantal ernstige infecties stabiel op 11,3 per 100 patiëntjaren. Gemelde ernstige infecties waren vergelijkbaar met die gezien bij RA-patiënten met toevoeging van varicella en otitis media.

Infusiereacties

Infusiegerelateerde reacties zijn gedefinieerd als alle voorvallen die optreden tijdens of binnen 24 uur na een infusie. In de 12-weekse gecontroleerde fase kreeg 4% van de patiënten uit de tocilizumabgroep een voorval dat optrad tijdens de infusie. Eén voorval (angio-oedeem) werd als ernstig en levensbedreigend beschouwd en de patiënt kreeg geen verdere studiebehandeling.

In de 12-weekse gecontroleerde fase kreeg 16% van de patiënten in de tocilizumabgroep en 5,4% van de patiënten in de placebogroep een voorval binnen 24 uur na de infusie. In de tocilizumabgroep omvatten de voorvallen (maar waren deze niet beperkt tot) huiduitslag, urticaria, diarree, epigastrisch ongemak, artralgie en hoofdpijn. Eén van deze voorvallen, urticaria, werd als ernstig beschouwd.

Klinisch significante overgevoeligheidsreacties geassocieerd met tocilizumab, waarvoor staken van de behandeling nodig was, werden gemeld bij 1 van de 112 patiënten (< 1%) die met tocilizumab waren behandeld tijdens de gecontroleerde en tot en met de open-label klinische studie.

Immunogeniciteit

Alle 112 patiënten werden getest op anti-tocilizumabantilichamen op baseline. Twee patiënten ontwikkelden positieve anti-tocilizumabantilichamen en één van deze patiënten had een overgevoeligheidsreactie die leidde tot terugtrekking uit de studies. Het is mogelijk dat de incidentie van het vormen van anti-tocilizumabantilichamen onderschat wordt, door interferentie van tocilizumab met de assay en doordat bij kinderen hogere geneesmiddelconcentraties zijn waargenomen dan bij volwassenen.

Neutrofielen

Tijdens routinelaboratoriumonderzoek in de 12-weekse gecontroleerde fase trad een daling in het aantal neutrofielen tot onder de $1 \times 10^9/l$ op bij 7% van de patiënten in de tocilizumabgroep en geen daling bij de placebogroep.

In de open-label-extensiefase trad een daling in het aantal neutrofielen tot onder de $1 \times 10^9/l$ op bij 15% van de tocilizumabgroep.

Trombocyten

Tijdens routinelaboratoriumonderzoek in de 12-weekse gecontroleerde fase had 3% van de patiënten in de placebogroep en 1% in de tocilizumabgroep een daling in het aantal trombocyten tot $\leq 100 \times 10^3/\mu l$.

In de open-label-extensiefase trad een daling in het aantal trombocyten tot onder de $100 \times 10^3/\mu l$ op bij 3% van de patiënten in de tocilizumabgroep, zonder geassocieerde bloedingen.

Stijging van levertransaminasen

Tijdens routinelaboratoriumonderzoek in de 12-weekse gecontroleerde fase trad een stijging in ALAT of ASAT van ≥ 3 x ULN op bij resp. 5% en 3% van de patiënten in de tocilizumabgroep en 0% in de placebogroep.

In de open-label-extensiefase trad een stijging in ALAT of ASAT van ≥ 3 x ULN op bij resp. 12% en 4% van de patiënten in de tocilizumabgroep.

Immunoglobuline-G

Het gehalte IgG daalde tijdens de behandeling. Een afname tot de ondergrens van normaal trad gedurende enig moment van de studie op bij 15 patiënten.

Lipideparameters

Tijdens routinelaboratoriumonderzoek in de 12-weekse gecontroleerde fase (onderzoek WA18221) trad bij respectievelijk 13,4% en 33,3% van de patiënten een post-baseline stijging op van hun LDL-cholesterol tot ≥ 130 mg/dl en totaal cholesterol tot ≥ 200 mg/dl op enig moment gedurende de behandeling.

In de open-label-extensiefase (onderzoek WA18221) trad bij respectievelijk 13,2% en 27,7% van de patiënten een post-baseline stijging op van hun LDL-cholesterol tot ≥ 130 mg/dl en totaal cholesterol tot ≥ 200 mg/dl op enig moment gedurende de behandeling.

CRS-patiënten

De veiligheid van tocilizumab bij CRS is beoordeeld in een retrospectieve analyse van gegevens uit klinische onderzoeken, waarbij 51 patiënten werden behandeld met 8 mg/kg intraveneus tocilizumab (12 mg/kg bij patiënten die minder dan 30 kg wogen) met of zonder additionele hoge doseringen van corticosteroiden voor ernstige of levensbedreigende CAR-T-cel-geïnduceerde CRS. Een mediaan van 1 dosis tocilizumab (bereik: 1-4 doses) werd toegediend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar van overdosering met RoActemra. Eén geval van overdosering is gemeld bij een patiënt met multipel myeloom die een enkelvoudige dosis van 40 mg/kg kreeg. Er zijn geen bijwerkingen waargenomen.

Er zijn geen ernstige bijwerkingen waargenomen bij gezonde vrijwilligers die een enkelvoudige dosering tot 28 mg/kg kregen. Hierbij trad echter wel een dosisbeperkende neutropenie op.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gevallen van een overdosis waargenomen bij kinderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, interleukineremmers; ATC-code: L04AC07.

Werkingsmechanisme

Tocilizumab bindt specifiek aan zowel oplosbare als membraangebonden IL-6 receptoren (sIL-6R en mIL-6R). Voor tocilizumab is aangetoond dat het de sIL-6R- en de mIL-6R-gemedieerde signalering remt. IL-6 is een pleiotroop pro-inflammatoir cytokine geproduceerd door verschillende typen cellen waaronder T- en B-cellen, monocytten en fibroblasten. IL-6 is betrokken bij verschillende fysiologische processen zoals T-cel-activatie, inductie van immunoglobulinesecretie, inductie van hepatische acutefase-eiwitsynthese en stimulering van hemopoëse. IL-6 is betrokken bij de pathogenese van ziekten waaronder inflammatoire ziekten, osteoporose en neoplasmie.

RA-patiënten

Farmacodynamische effecten

In klinische studies met tocilizumab, zijn snelle afnames van C-reactieve proteïne (CRP), erythrocytensedimentatiesnelheid (ESR), serum amyloïde A (SAA) en fibrinogeen waargenomen. Analooq aan de effecten op de acutefase-reactiecomponenten, is behandeling met tocilizumab geassocieerd met reductie van het gehalte aan trombocyten tot binnen de normaalwaarden. Een stijging van de hemoglobinespiegels is geconstateerd, doordat tocilizumab de IL-6-gestuurde effecten op de hepcidineproductie verlaagt en daarmee de beschikbaarheid van ijzer verhoogt. Bij patiënten die behandeld zijn met tocilizumab zijn al in de tweede week dalingen van de CRP-spiegels gezien tot binnen het normale bereik en deze dalingen hielden tijdens de behandeling aan.

Bij gezonde vrijwilligers aan wie doses tocilizumab van 2 tot 28 mg/kg werden toegediend, bereikte het absolute aantal neutrofielen het laagste niveau op dag 3 tot 5 na toediening. Daarna herstelden de neutrofielen zich tot de baselinewaarde; dit was dosisafhankelijk. Patiënten met reumatoïde artritis lieten na toediening van tocilizumab een vergelijkbare verlaging van het absolute aantal neutrofielen zien (zie rubriek 4.8).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van tocilizumab in het verbeteren van de klachten en symptomen van RA is onderzocht in 5 gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studies. In de studies I-V zaten patiënten \geq 18 jaar met actieve RA die volgens de *American College of Rheumatology* (ACR)-criteria gediagnosticeerd waren en die op baseline ten minste 8 gevoelige en 6 gezwollen gewrichten hadden.

In studie I werd tocilizumab elke vier weken als monotherapie intraveneus toegediend. Bij studie II, III en V werd tocilizumab elke vier weken intraveneus toegediend in combinatie met MTX vs placebo en MTX. In studie IV werd tocilizumab elke vier weken intraveneus toegediend in combinatie met andere DMARD's vs placebo en andere DMARD's. Het primaire eindpunt van alle vijf studies was het percentage patiënten dat een ACR20-respons bereikte op week 24.

In studie I werden 673 patiënten geëvalueerd die in de 6 maanden voor randomisatie niet met MTX waren behandeld en bij wie een voorgaande MTX-behandeling niet was gestaakt vanwege klinisch belangrijke toxische effecten of het uitblijven van respons. De meerderheid (67%) van de patiënten was MTX-naïef. Doseringen van 8 mg/kg van tocilizumab werden elke 4 weken als monotherapie toegediend. De controlegroep kreeg wekelijks MTX (dosering werd getitreerd vanaf 7,5 mg tot een maximum van 20 mg wekelijks gedurende 8 weken).

In studie II, een twee jaar durende studie met geplande analyses op week 24, week 52 en week 104, werden 1196 patiënten met onvoldoende klinische respons op MTX geëvalueerd. Doseringen van 4 of 8 mg/kg van tocilizumab of placebo werden elke vier weken geblindeerd toegediend gedurende 52 weken in combinatie met een vaste dosis MTX (10-25 mg wekelijks). Na week 52 konden alle patiënten een open-label-behandeling krijgen met tocilizumab 8 mg/kg. Van de patiënten die de studie afmaakten en die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar placebo + MTX, kreeg 86% open-label tocilizumab 8 mg/kg in het 2^e jaar. Het primaire eindpunt op week 24 was het percentage patiënten dat een ACR20-respons had bereikt. Co-primaire eindpunten waren preventie van gewrichtsschade en verbetering van lichamelijk functioneren op week 52 en week 104.

In studie III werden 623 patiënten geëvalueerd met onvoldoende klinische respons op MTX. Doseringen van 4 of 8 mg/kg tocilizumab of placebo werden elke vier weken gegeven, in combinatie met een vaste dosis MTX (10-25 mg wekelijks).

In studie IV werden 1220 patiënten geëvalueerd die onvoldoende reageerden op hun bestaande antireumatische therapie, inclusief één of meerdere DMARD's. Tocilizumab 8 mg/kg of placebo werd elke vier weken toegediend in combinatie met een vaste dosis DMARD.

In studie V werden 499 patiënten geëvalueerd die onvoldoende klinische respons hadden op of intolerant waren voor één of meerdere TNF-antagonisten. De therapie met TNF-antagonisten werd voor randomisatie gestopt. Doseringen van 4 of 8 mg/kg tocilizumab of placebo werden elke vier weken gegeven, in combinatie met een vaste dosis MTX (10-25 mg wekelijks).

Klinische respons

In alle studies bereikten de patiënten die met tocilizumab 8 mg/kg werden behandeld een statistisch significant hoger ACR20, -50 en -70-responspercentage na 6 maanden vergeleken met de controlegroep (tabel 3). In studie I werd superioriteit van tocilizumab ten opzichte van de actieve vergelijkende behandeling MTX aangetoond.

Het behandelingseffect bij de patiënten was vergelijkbaar, onafhankelijk van de reumafactorstatus, leeftijd, geslacht, ras, aantal eerdere behandelingen en de ziektestatus. De tijd tot aanslaan van de behandeling was snel (al binnen twee weken) en de respons bleef verbeteren naarmate de periode van de behandeling voortduurde. Gedurende meer dan 3 jaar is een aanhoudende en duurzame responsverbetering waargenomen in de open-label-extensiestudies I-V.

Bij de patiënten die met tocilizumab 8 mg/kg zijn behandeld, zijn significante verbeteringen geconstateerd in alle individuele componenten van de ACR-respons, waaronder het aantal gevoelige en gezwollen gewrichten; globale waardering door de patiënt en de arts, *disability index*-score; pijnscore en CRP vergeleken met patiënten die placebo plus MTX of andere DMARD's kregen in alle studies.

Patiënten in studies I-V hadden een gemiddelde *Disease Activity Score* (DAS28) van 6,5-6,8 op baseline. Er is een significante daling in DAS28 ten opzichte van baseline (gemiddelde verbetering) van 3,1-3,4 gezien bij de patiënten met tocilizumab ten opzichte van de controlegroep (1,3-2,1). Het percentage patiënten met een DAS28 klinische remissie (DAS28 < 2,6) was significant hoger bij de tocilizumab patiënten (28-34%) dan bij de controlegroep (1-12%) op week 24. In studie II bereikte 65% van de patiënten een DAS28 van < 2,6 op week 104 vergeleken met 48% op week 52 en 33% op week 24.

Bij een gepoolde analyse van de studies II, III en IV was het percentage patiënten dat een ACR20-, -50- en -70-respons bereikte significant hoger (respectievelijk 59% vs 50%, 37% vs 27%, 18% vs 11%) bij de tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD vs de met tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD behandelde groep ($p < 0,03$). Zo ook was het percentage patiënten dat een DAS28-remissie (DAS28 < 2,6) bereikte significant hoger (respectievelijk 31% vs 16%) bij patiënten die met tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD waren behandeld ten opzichte van patiënten die met tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD waren behandeld ($p < 0,0001$).

Tabel 3. ACR-respons bij placebo-/MTX-/DMARD-gecontroleerde studies (% patiënten)

Week	Studie I AMBITION		Studie II LITHE		Studie III OPTION		Studie IV TOWARD		Studie V RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg g	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
ACR20										
24	70 %** *	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - Tocilizumab
 MTX - Methotrexaat
 PBO - Placebo
 DMARD - Disease modifying anti-rheumatic drug
 ** - $p < 0,01$, TCZ vs. PBO + MTX / DMARD
 *** - $p < 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX / DMARD

Belangrijke klinische respons

Na 2 jaar behandeling met tocilizumab plus MTX bereikte 14 % van de patiënten een belangrijke klinische respons (handhaving van een ACR70-respons gedurende 24 weken of langer).

Radiografische respons

Tijdens studie II werd bij patiënten met onvoldoende respons op MTX de remming van de structurele gewrichtsschade bepaald middels radiografie en uitgedrukt als verandering in gemodificeerde *Sharp Score* en de bijbehorende componenten, de *Erosiescore* en *Joint Space Narrowing Score*. Remming van de structurele gewrichtsschade is aangetoond met significant minder radiografische progressie bij patiënten met tocilizumab vergeleken met de controlegroep (tabel 4).

Tijdens de open-label-extensie van studie II bleef de remming van de progressie van structurele gewrichtsschade bij patiënten die met tocilizumab en MTX werden behandeld in het tweede jaar van behandeling gehandhaafd. De gemiddelde verandering ten opzichte van baseline op week 104 van de *Total Sharp-Genant-score* was significant lager bij patiënten die naar tocilizumab 8 mg/kg plus MTX waren gerandomiseerd ($p < 0,0001$) dan bij patiënten gerandomiseerd naar placebo plus MTX.

Tabel 4. Gemiddelde radiografische verandering in 52 weken in studie II

	PBO + MTX (+TCZ vanaf week 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
<i>Totale Sharp-Genant-score</i>	1,13	0,29*
<i>Erosiescore</i>	0,71	0,17*
<i>JSN-score</i>	0,42	0,12**

PBO - Placebo
 MTX - Methotrexaat
 TCZ - Tocilizumab
 JSN - Joint space narrowing
 * - $p \leq 0,0001$, TCZ vs. Placebo + MTX
 ** - $p < 0,005$, TCZ vs. Placebo + MTX

Na 1 jaar behandeling met tocilizumab plus MTX vertoonde 85% van de patiënten (n = 348) geen progressie van structurele gewrichtsschade, zoals gedefinieerd als een verandering van de *Total Sharp*-score van nul of minder, vergeleken met 67% van de met placebo plus MTX behandelde patiënten (n = 290) (p< 0,001). Dit bleef gelijk na 2 jaar behandeling (83%; n = 353). Drieënnegentig procent (93%; n = 271) van de patiënten vertoonde geen progressie tussen week 52 en week 104.

Resultaten gerelateerd aan gezondheid en kwaliteit van leven

Bij patiënten die met tocilizumab werden behandeld, werd een verbetering gemeld van alle door de patiënt gerapporteerde resultaten (*Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)*, *Short Form-36* en *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*-vragenlijst).

Een statistisch significante verbetering van de HAQ-DI scores werd waargenomen bij patiënten met behandeld met RoActemra vergeleken met patiënten behandeld met DMARD's. Gedurende de open-label-periode van studie II bleef de verbetering van het lichamelijke functioneren tot wel 2 jaar gehandhaafd. Op week 52 was de gemiddelde verandering in HAQ-DI -0,58 in de groep met tocilizumab 8 mg/kg plus MTX versus -0,39 in de groep met placebo plus MTX. De gemiddelde verandering van HAQ-DI bleef op week 104 bij de groep met tocilizumab 8 mg/kg plus MTX (-0,61) gehandhaafd.

Hemoglobinespiegels

Op week 24 is een statistisch significante verbetering van de hemoglobinespiegels waargenomen bij de tocilizumabgroep vergeleken met de groep die met DMARD's is behandeld (p<0,0001). De gemiddelde hemoglobinespiegel was toegenomen op week 2 en bleef gehandhaafd binnen het normale bereik tot en met week 24.

Tocilizumab versus adalimumab als monotherapie

Tijdens studie VI (WA19924), een 24 weken dubbelblinde studie die tocilizumab monotherapie vergeleek met adalimumab monotherapie, werden 326 patiënten geëvalueerd met RA die MTX niet verdroegen of voor wie voortzetting van de behandeling met MTX niet geschikt werd geacht (inclusief patiënten met een ontoereikende respons op MTX). Patiënten in de tocilizumab-arm kregen elke 4 weken (q4w) een intraveneuze (i.v.) infusie met tocilizumab (8 mg/kg) en elke 2 weken (q2w) een subcutane (s.c.) placebo-injectie. Patiënten in de adalimumab-arm kregen q2w een adalimumab s.c. injectie (40 mg) plus q4w een i.v. placebo-infusie.

Er werd een statistisch significant superieur effect van de behandeling gezien, ten gunste van tocilizumab boven adalimumab, in het onderdrukken van de ziekteactiviteit ten opzichte van baseline tot week 24 voor zowel het primaire eindpunt van verandering in DAS28, als voor alle secundaire eindpunten (tabel 5).

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten voor studie VI (WA19924)

	ADA + placebo (i.v.) N = 162	TCZ + placebo (s.c.) N = 163	p-waarde ^(a)
Primair eindpunt – gemiddelde verandering ten opzichte van baseline op week 24			
DAS28 (aangepast gemiddelde)	-1,8	-3,3	
Verskil in aangepast gemiddelde (95%-BI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Secundaire eindpunten - percentage responderende patiënten op week 24 ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR20-respons, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50-respons, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70-respons, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p-waarde is aangepast voor locatie en ziekteduur van RA voor alle eindpunten en daarnaast de baseline-waarde voor alle continue eindpunten

^b 'Non-responder Imputation' gebruikt voor ontbrekende gegevens. 'Multiplicity'-gecontroleerd met gebruik van Bonferroni-Holm-procedure

Het totale klinische bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar tussen tocilizumab en adalimumab. Het percentage patiënten met ernstige bijwerkingen was in evenwicht tussen de behandelingsgroepen (tocilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). De soort bijwerkingen in de tocilizumab-arm kwam overeen met het bekende veiligheidsprofiel van tocilizumab en bijwerkingen werden gemeld met een vergelijkbare frequentie als in tabel 1. In de tocilizumab-arm werd een hogere incidentie van infecties en parasitaire aandoeningen gemeld (48% vs. 42%), met daarbij geen verschil in de incidentie van ernstige infecties (3,1%). Beide studiebehandelingen leidden tot eenzelfde patroon van veranderingen in de veiligheids-laboratoriumparameters (afname in aantal neutrofielen en trombocyten, toename in ALAT, ASAT en lipiden). Echter, de omvang van de verandering en de frequentie van duidelijke afwijkingen was hoger bij tocilizumab vergeleken met adalimumab. Vier (2,5%) patiënten in de tocilizumab-arm en twee (1,2%) patiënten in de adalimumab-arm hadden een afname in het aantal neutrofielen van CTC-graad 3 of 4. Elf (6,8%) patiënten in de tocilizumab-arm en vijf (3,1%) patiënten in de adalimumab-arm hadden verhoogde ALAT-waarden van CTC-graad 2 of hoger. De gemiddelde toename in LDL ten opzichte van baseline was 0,64 mmol/l (25 mg/dl) voor patiënten in de tocilizumab-arm en 0,19 mmol/l (7 mg/dl) voor patiënten in de adalimumab-arm. De veiligheid die gezien werd in de tocilizumab-arm kwam overeen met het bekende veiligheidsprofiel van tocilizumab en er werden geen nieuwe of onverwachte bijwerkingen gezien (zie tabel 1).

MTX-naïeve, vroege RA

Tijdens studie VII (WA 19926), een 2 jaar durende studie met de geplande primaire analyse in week 52, werden 1162 MTX-naïeve volwassen patiënten geëvalueerd met matige tot ernstige, actieve vroege RA (gemiddelde ziekteduur ≤ 6 maanden). Ongeveer 20% van de patiënten werd voorafgaand behandeld met DMARD's anders dan MTX. Deze studie evalueerde gedurende 104 weken de werkzaamheid van intraveneuze tocilizumab van 4 of 8 mg/kg elke 4 weken/MTX-combinatietherapie, 8 mg/kg intraveneus tocilizumab als monotherapie en MTX-monotherapie in het verminderen van de klachten en symptomen en de progressiesnelheid van gewrichtsschade. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat DAS28-remissie ($DAS28 < 2,6$) behaalde in week 24. Een significant groter percentage van de patiënten in de groepen die behandeld werden met tocilizumab 8 mg/kg + MTX en tocilizumab-monotherapie bereikte het primaire eindpunt, in vergelijking met MTX-monotherapie. Voor de belangrijkste secundaire eindpunten liet de groep die behandeld werd met tocilizumab 8 mg/kg + MTX ook statistisch significante resultaten zien. In vergelijking met MTX-monotherapie werden numeriek hogere responsen waargenomen bij de groep die behandeld werd met tocilizumab 8 mg/kg monotherapie bij alle secundaire eindpunten, waaronder radiografische eindpunten. In deze studie werden de ACR-/EULAR-remissie (*Boolean* en *Index*) ook geanalyseerd als vooraf gespecificeerde verkennende eindpunten, waarbij hogere responsen werden waargenomen in de groepen die behandeld werden met tocilizumab. De resultaten van onderzoek VII zijn weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten voor studie VII (WA19926) bij MTX-naïeve, vroege RA-patiënten

		TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo N = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288	Placebo + MTX N = 287	
		Primair eindpunt				
DAS28-remissie						
	Week 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
		Belangrijke secundaire eindpunten				
DAS28-remissie						
	Week 52	ACR, n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
	Week 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)
	Week 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 (gecorrigeerde gemiddelde verandering t.o.v. baseline)						
	Week 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
		Radiografische eindpunten (gemiddelde verandering t.o.v. baseline)				
	Week 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
		Erosion Score	0,05**	0,15	0,25	0,63
		JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
	Radiografische Non-Progressie n (%) (verandering t.o.v. baseline in mTSS of ≤0)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
		Verkennde eindpunten				
Week 24:						
	ACR-/EULAR-Boolean-remissie, n (%)		47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
	ACR-/EULAR-Index-remissie, n (%)		73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Week 52:						
	ACR-/EULAR-Boolean-remissie, n (%)		59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	ACR-/EULAR-Index-remissie, n (%)		83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modified Total Sharp Score

JSN - Joint space narrowing

Alle werkzaamheidsvergelijkingen vs. Placebo + MTX. ***p<0,0001; **p<0,001; *p<0,05;

‡p-waarde < 0,05 vs. Placebo + MTX, maar eindpunt was verkennend (niet opgenomen in de hiërarchie van statistische testen en werd daarom niet gecontroleerd op multipliciteit)

Pediatrische patiënten

sJIA-patiënten

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van tocilizumab voor de behandeling van actieve sJIA is onderzocht in een 12-weekse gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde twee-armige studie met parallelle groepen. In de studie opgenomen patiënten hadden een totale ziekte duur van ten minste 6 maanden en actieve ziekte, maar ondervonden geen acute 'flare' waarvoor corticosteroiden nodig waren in een dosis equivalent aan meer dan 0,5 mg/kg prednison. De werkzaamheid voor de behandeling van het macrofaagactivatiesyndroom is niet onderzocht.

Patiënten (behandeld met of zonder MTX) werden gerandomiseerd (tocilizumab:placebo = 2:1) naar één van twee behandelingsgroepen, 75 patiënten kregen elke twee weken een infusie met tocilizumab, van 8 mg/kg voor patiënten ≥ 30 kg of van 12 mg/kg voor patiënten < 30 kg, en 37 patiënten waren aangewezen om elke twee weken een infusie met placebo te krijgen. Mindere van corticosteroiden was vanaf week zes toegestaan voor patiënten die een JIA ACR70-respons hadden bereikt. Na 12 weken of bij overzetten vanwege erger worden van de ziekte, werden patiënten behandeld in de open label fase met een dosering passend bij het gewicht.

Klinische respons

Het primaire eindpunt was het aandeel patiënten met ten minste 30% verbetering in de JIA ACR kernvariabelen (JIA ACR30-respons) op week 12 en afwezigheid van koorts (geen temperatuurmeting $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ in de voorafgaande 7 dagen). Vijfentachtig procent (64/75) van de met tocilizumab behandelde patiënten en 24,3% (9/37) van de met placebo behandelde patiënten bereikte dit eindpunt. Deze proporties waren zeer significant verschillend ($p < 0,0001$).

In tabel 7 wordt het percentage patiënten getoond dat JIA ACR30, -50, -70 en -90-respons bereikte.

Tabel 7. JIA ACR-respons op week 12 (% patiënten)

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

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

Systemische effecten

Van de met tocilizumab behandelde patiënten had 85% koorts vanwege sJIA op baseline en was vrij van koorts (geen temperatuurmeting $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ in de voorafgaande 14 dagen) op week 12 tegen 21% van de placebopatiënten ($p < 0,0001$).

De gecorrigeerde gemiddelde verandering in pijn (VAS) na 12 weken behandeling met tocilizumab was een vermindering van 41 punten op een schaal van 0-100 vergeleken met een vermindering van 1 voor placebopatiënten ($p < 0,0001$).

Minderen van corticosteroiden

Patiënten die een JIA ACR70-respons bereikten mochten de dosis corticosteroiden verminderen. Zeventien (24%) van de met tocilizumab behandelde patiënten tegen 1 (3%) van de met placebo behandelde patiënten konden hun dosis corticosteroiden met ten minste 20% verminderen zonder vervolgens tot week 12 een JIA ACR30-‘flare’ of systemische symptomen te krijgen ($p = 0,028$). Het mindere van corticosteroiden duurde voort, waarbij 44 patiënten geen orale corticosteroiden meer namen op week 44 met handhaving van de JIA ACR-respons.

Resultaten gerelateerd aan gezondheid en kwaliteit van leven

Op week 12 was het aandeel met tocilizumab behandelde patiënten dat een minimale klinisch belangrijke verbetering liet zien op de Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index (gedefinieerd als een vermindering van de individuele totaalscore van $\geq 0,13$) significant hoger dan dat bij met placebo behandelde patiënten, 77% versus 19% ($p < 0,0001$).

Laboratoriumparameters

Vijftig van de vijfenzeventig (67%) met tocilizumab behandelde patiënten had een hemoglobine < LLN op baseline. Veertig (80%) van deze patiënten had een stijging van hemoglobine tot binnen het normale bereik op week 12, vergeleken met 2 van de 29 (7%) van de met placebo behandelde patiënten met hemoglobine < LLN op baseline ($p < 0,0001$).

pJIA-patiënten

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van tocilizumab werd beoordeeld in de driedelige WA19977-studie, inclusief een open-label-extensie bij kinderen met actieve pJIA. Deel I bestond uit een 16 weken durende actieve tocilizumab voorbehandeling ($n = 188$) gevolgd door deel II, een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde stopperiode ($n = 163$), gevolgd door deel III, een 64 weken durende open-label-periode. In aanmerking komende patiënten van ≥ 30 kg kregen in deel I elke 4 weken 8 mg/kg tocilizumab i.v. (totaal 4 doseringen). Patiënten van < 30 kg werden 1:1 gerandomiseerd om elke 4 weken ofwel 8 mg/kg of 10 mg/kg tocilizumab i.v. te ontvangen (totaal 4 doseringen). Patiënten die deel I van de studie afronden en, vergeleken met de baselinewaarde, op zijn minst een JIA ACR30-respons behaalden op week 16, kwamen in aanmerking voor de geblindeerde stopperiode (deel II) van het onderzoek. In deel II werden patiënten gerandomiseerd naar tocilizumab (met dezelfde dosis die ze kregen in deel I) of placebo in een verhouding van 1:1, gestratificeerd naar gelijktijdig MTX-gebruik en gelijktijdig gebruik van corticosteroiden. Elke patiënt bleef in deel II van de studie tot week 40 of tot de patiënt voldeed aan de JIA ACR30-criteria voor 'flare' (ten opzichte van week 16) en in aanmerking kwam om te stoppen met de tocilizumab-behandeling (zelfde dosis als ontvangen in deel I).

Klinische respons

Het primaire eindpunt was het aandeel patiënten met een JIA ACR30-'flare' op week 40, vergeleken met week 16. Achtenveertig procent (48,1%, 39/81) van de met placebo behandelde patiënten kreeg een 'flare' vergeleken met 25,6% (21/82) van de met tocilizumab behandelde patiënten. Deze proporties waren statistisch significant verschillend ($p = 0,0024$).

Aan het eind van deel I waren de JIA ACR30, -50, -70 en -90-responses respectievelijk 89,4%, 83,0%, 62,2% en 26,1%.

Het percentage patiënten dat tijdens de stopfase (deel II) een JIA ACR30, -50 en -70-respons bereikten op week 40 ten opzichte van de baselinewaarde wordt weergegeven in tabel 8. In deze statistische analyse werden patiënten die een 'flare' hadden (en overstapten op TCZ) tijdens deel II of die stopten geclassificeerd als non-responders. Een additionele analyse van de JIA ACR-respons, de gegevens op week 40 in beschouwing nemend, ongeacht de 'flare'-status, toonde aan dat 95,1% van de patiënten die continue TCZ-behandeling hadden gekregen, een JIA ACR30 of hoger bereikten op week 40.

Tabel 8. JIA ACR-responspercentages op week 40 ten opzichte van baseline (percentage patiënten)

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

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

Het aantal actieve gewrichten was significant verminderd ten opzichte van de baselinewaarde bij patiënten die tocilizumab kregen vergeleken met placebo (gecorrigeerde gemiddelde verandering van -14,3 versus -11,4; $p = 0,0435$). De algehele beoordeling van de ziekteactiviteit door de arts, zoals gemeten op een schaal van 0-100 mm, toonde een grotere afname van ziekteactiviteit voor tocilizumab

vergeleken met placebo (gecorrigeerde gemiddelde verandering van -45,2 mm versus -35,2 mm; p=0,0031).

De gecorrigeerde gemiddelde verandering in pijn-VAS na 40 weken behandeling met tocilizumab was 32,4 mm op een schaal van 0-100 mm vergeleken met een vermindering van 22,3 mm voor placebopatiënten (statistisch zeer significant; p=0,0076).

De ACR-responspercentages waren numeriek lager voor patiënten die eerder met een biologisch geneesmiddel waren behandeld, zoals weergegeven in onderstaande tabel 9.

Tabel 9. Aantal en percentage patiënten met een JIA ACR30-‘flare’ en percentage patiënten met JIA ACR30, -50, -70 en -90-respons op week 40, ingedeeld naar eerder gebruik van een biologisch geneesmiddel (ITT-populatie – studie deel II)

Gebruik biologisch geneesmiddel	Placebo		Alle TCZ	
	Ja (N = 23)	Nee (N = 58)	Ja (N = 27)	Nee (N = 55)
JIA ACR30-‘flare’	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR30-respons	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ACR50-respons	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR70-respons	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR90-respons	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Patiënten gerandomiseerd naar tocilizumab hadden minder ACR30-‘flares’ en over alle categorieën een hogere ACR-respons vergeleken met patiënten die placebo kregen, ongeacht of zij een voorgeschiedenis hadden van eerder gebruik van een biologisch geneesmiddel.

CRS

De werkzaamheid van RoActemra bij de behandeling van CRS is beoordeeld in een retrospectieve analyse van gegevens uit klinische onderzoeken met CAR-T-cel therapieën (tisagenlecleucel en axicabtagene ciloleucel) voor hematologische maligniteiten. Patiënten die evalueerbaar waren werden behandeld met 8 mg/kg tocilizumab (12 mg/kg bij patiënten die minder dan 30 kg wogen) met of zonder additionele hoge doseringen van corticosteroiden voor ernstige of levensbedreigende CRS. Alleen de eerste episode van CRS werd meegenomen in de analyse. De werkzaamheidspopulatie voor de cohort met tisagenlecleucel bevatte 28 mannen en 23 vrouwen (in totaal 51 patiënten) met een mediane leeftijd van 17 jaar (bereik: 3-68 jaar). De mediane tijd tussen start van CRS tot de eerste dosis tocilizumab was 3 dagen (bereik: 0-18 dagen). Herstel van CRS werd gedefinieerd als het afwezig zijn van koorts en geen gebruik van bloeddrukverhogende middelen voor ten minste 24 uur. Patiënten werden gezien als responders als de CRS herstelde binnen 14 dagen na de eerste dosis tocilizumab, indien niet meer dan 2 doses RoActemra nodig waren en er geen andere middelen dan RoActemra en corticosteroiden werden gebruikt voor de behandeling. Negenendertig patiënten (76,5%, BI: 62,5%-87,2%) bereikten een respons. In een onafhankelijke cohort van 15 patiënten (bereik: 9-75 jaar oud) met door axicabtagene ciloleucel-geïnduceerde CRS reageerden 53%.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met RoActemra in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van CRS geïnduceerd door CAR-T-cel therapie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

RA-patiënten

Intraveneus gebruik

De farmacokinetiek van tocilizumab is bepaald middels een farmacokinetische populatieanalyse van een database met 3552 RA-patiënten die elke vier weken tocilizumab 4 of 8 mg/kg infusie, gedurende 1 uur, kregen toegediend en behandeld werden gedurende een periode van 24 weken of RA-patiënten die elke week of om de week 162 mg tocilizumab subcutaan toegediend kregen gedurende een periode van 24 weken.

De volgende parameters (voorspelde gemiddelde \pm SD) zijn geschat voor een dosis van 8 mg/kg tocilizumab elke vier weken: steady-state oppervlakte onder de curve (AUC) = 38000 ± 13000 uur mcg•uur/ml, dalconcentratie (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ mcg/ml en maximale concentratie (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ mcg/ml en de accumulatie ratio's voor de AUC en C_{\max} waren klein, respectievelijk 1,32 en 1,09. De accumulatie ratio voor de C_{\min} was groter (2,49). Dit werd verwacht op basis van de niet-lineaire klaring bij lagere concentraties. Steady-state werd bereikt na de eerste toediening voor C_{\max} en na 8 en 20 weken voor respectievelijk AUC en C_{\min} . De AUC, C_{\min} en C_{\max} voor tocilizumab namen toe bij een toename in het lichaamsgewicht. Bij een lichaamsgewicht van ≥ 100 kg waren de voorspelde gemiddelden (\pm SD) van AUC, C_{\min} en C_{\max} bij steady-state voor tocilizumab respectievelijk 50000 ± 16800 mcg•uur/ml, $24,4 \pm 17,5$ mcg/ml, en $226 \pm 50,3$ mcg/ml, wat hoger is dan de gemiddelde blootstellingwaarden voor de hierboven vermelde patiëntenpopulatie (d.w.z. alle lichaamsgewichten). De dosisresponscurve voor tocilizumab vlakt af bij een hogere blootstelling, resulterend in een kleinere toename in de werkzaamheid voor elke stijging van de tocilizumabconcentratie zodat een klinisch belangrijke toename in de werkzaamheid niet werd bewezen bij patiënten die met > 800 mg tocilizumab werden behandeld. Daarom worden doses tocilizumab hoger dan 800 mg per infusie niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Bij RA-patiënten was het centrale verdelingsvolume 3,72 l, het perifere verdelingsvolume was 3,35 l, resulterend in een steady-state verdelingsvolume van 7,07 l.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening ondergaat tocilizumab een bifasische eliminatie vanuit de circulatie. De totale klaring van tocilizumab was concentratieafhankelijk en is de som van de lineaire klaring en de niet-lineaire klaring. De lineaire klaring is geschat als parameter in de farmacokinetische populatieanalyse en was 9,5 ml/uur. De concentratieafhankelijke niet-lineaire klaring speelt een belangrijke rol bij lagere tocilizumabconcentraties. Zodra de niet-lineaire klaringroute verzadigd is, bij hogere concentraties tocilizumab, verloopt de klaring voornamelijk lineair.

De $t_{1/2}$ van tocilizumab was concentratieafhankelijk. In steady-state na een dosering van 8 mg/kg elke 4 weken nam de effectieve $t_{1/2}$ bij afnemende concentraties binnen het doseringsinterval af van 18 dagen naar 6 dagen.

Lineariteit

Farmacokinetische parameters van tocilizumab veranderden niet met de loop van tijd. Een meer dan dosisproportionele stijging van de AUC en C_{\min} werd waargenomen bij doses van 4 mg/kg en 8 mg/kg elke 4 weken. De C_{\max} nam dosisproportioneel toe. In steady-state waren de voorspelde AUC en C_{\min} respectievelijk 3,2 en 30 keer hoger bij 8 mg/kg vergeleken met 4 mg/kg.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie: Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd naar de effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van tocilizumab. De meeste patiënten in de farmacokinetische populatieanalyse hadden een normale nierfunctie of een licht verminderde nierfunctie. Een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring op basis van Cockcroft-Gault < 80 ml/min en ≥ 50 ml/min) had geen invloed op de farmacokinetiek van tocilizumab.

Verminderde leverfunctie: Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd naar de effecten van verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van tocilizumab.

Leeftijd, geslacht en etniciteit: Farmacokinetische populatieanalyses bij RA-patiënten hebben aangetoond dat de farmacokinetiek van tocilizumab niet wordt beïnvloed door leeftijd, geslacht of etnische achtergrond.

sJIA-patiënten:

De farmacokinetiek van tocilizumab is bepaald met behulp van een farmacokinetische populatieanalyse van een database die bestond uit 140 sJIA-patiënten behandeld met 8 mg/kg intraveneus elke 2 weken (patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 30 kg), 12 mg/kg intraveneus elke 2 weken (patiënten met een lichaamsgewicht < 30 kg), 162 mg subcutaan elke week (patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 30 kg), of 162 mg subcutaan elke 10 dagen of elke 2 weken (patiënten met een lichaamsgewicht < 30 kg).

Tabel 10 Voorspelde gemiddelde \pm SD farmacokinetische (PK)-parameters bij steady-state na i.v. toediening bij sJIA

RoActemra PK-parameter	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W < 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	256 \pm 60,8	274 \pm 63,8
C_{dal} ($\mu\text{g/ml}$)	69,7 \pm 29,1	68,4 \pm 30,0
$C_{gemiddelde}$ ($\mu\text{g/ml}$)	119 \pm 36,0	123 \pm 36,0
Accumulatie C_{max}	1,42	1,37
Accumulatie C_{dal}	3,20	3,41
Accumulatie $C_{gemiddelde}$ of AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* $\tau = 2$ weken voor i.v. regimes

Na intraveneuze toediening werd bij week 8 ongeveer 90% steady-state bereikt voor zowel het 12 mg/kg (patiënten met een lichaamsgewicht < 30 kg) als het 8 mg/kg Q2W (patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 30 kg) regime.

Bij sJIA-patiënten was het centrale verdelingsvolume 1,87 l en het perifere verdelingsvolume 2,14 l, wat resulteerde in een steady-state verdelingsvolume van 4,01 l. De lineaire klaring, geschat als parameter bij de farmacokinetische populatieanalyse, was 5,7 ml/uur.

De halfwaardetijd van tocilizumab bij sJIA-patiënten is tot 16 dagen voor de twee lichaamsgewicht-categorieën (8 mg/kg voor lichaamsgewicht ≥ 30 kg of 12 mg/kg voor lichaamsgewicht < 30 kg) op week 12.

pJIA-patiënten:

De farmacokinetiek van tocilizumab bij pJIA-patiënten werd bepaald met behulp van een farmacokinetische populatieanalyse die bestond uit 237 patiënten behandeld met 8 mg/kg intraveneus elke 4 weken (patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 30 kg), 10 mg/kg intraveneus elke 4 weken (patiënten met een lichaamsgewicht < 30 kg), 162 mg subcutaan elke 2 weken (patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 30 kg), of 162 mg subcutaan elke 3 weken (patiënten met een lichaamsgewicht < 30 kg).

Tabel 11 Voorspelde gemiddelde \pm SD PK-parameters bij steady-state na i.v. toediening bij pJIA

RoActemra PK-parameter	8 mg/kg Q4W \geq 30 kg	10 mg/kg Q4W < 30 kg
C _{max} (μ g/ml)	183 \pm 42,3	168 \pm 24,8
C _{dal} (μ g/ml)	6,55 \pm 7,93	1,47 \pm 2,44
C _{gemiddelde} (μ g/ml)	42,2 \pm 13,4	31,6 \pm 7,84
Accumulatie C _{max}	1,04	1,01
Accumulatie C _{dal}	2,22	1,43
Accumulatie C _{gemiddelde} of AUC _{τ} *	1,16	1,05

* τ = 4 weken voor i.v. regimes

Na intraveneuze toediening werd bij week 12 ongeveer 90% steady-state bereikt voor de 10 mg/kg (patiënten met een lichaamsgewicht < 30 kg) en bij week 16 voor de 8 mg/kg (patiënten met een lichaamsgewicht \geq 30 kg).

De halfwaardetijd van tocilizumab bij pJIA-patiënten is maximaal 16 dagen voor de beide lichaamsgewichtscategorieën (8 mg/kg voor een lichaamsgewicht \geq 30 kg of 10 mg/kg voor een lichaamsgewicht < 30 kg) gedurende een doseringsinterval bij steady-state.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd omdat er vanuit gegaan wordt dat IgG1 monoklonale antilichamen geen intrinsieke carcinogene potentie hebben.

Beschikbare niet-klinische gegevens tonen een effect van IL-6 op de progressie van maligniteiten en apoptoseresistentie van verschillende typen carcinomen. Deze gegevens duiden niet op een relevant risico voor het ontstaan van kanker en progressie daarvan gedurende behandeling met tocilizumab. Bovendien zijn proliferatieve laesies niet waargenomen gedurende een 6 maanden chronische toxiciteitsstudie in cynomolgus-aperen of bij IL-6-deficiënte muizen.

Beschikbare niet-klinische gegevens duiden niet op een effect van tocilizumab op de fertiliteit. Effecten op endocrien-actieve en voortplantingsorganen zijn in een chronische toxiciteitstudie met cynomolgus-aperen niet waargenomen en de reproductieve prestatie van IL-6-deficiënte muizen was niet veranderd. Tocilizumab toegediend aan cynomolgus-aperen tijdens de vroege fase van de dracht had geen directe of indirecte schadelijke invloed op de zwangerschap of embryonale-foetale ontwikkeling. Toch werd een kleine toename van miskramen en/of embryo-foetale dood waargenomen bij een hoge systemische blootstelling (> 100 x de humane blootstelling) in de 50mg/kg/dag hoge-dosis groep vergeleken met placebo en andere lage-dosisgroepen. Hoewel IL-6 geen kritisch cytokine voor de foetale groei of immunologische controle van de moeder/foetus barrière lijkt te zijn, toch kan de rol van tocilizumab hierin niet worden uitgesloten.

Behandeling met een murine-analoog liet geen toxiciteit zien bij juveniele muizen. In het bijzonder was er geen verstoring van de skeletgroei, immuunfunctie en seksuele rijping.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Polysorbaat 80
Dinatriumfosfaat dodecahydraat
Natrium diwaterstoffosfaat dihydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 30 maanden

Verdund product: Na verdunning is de bereide oplossing voor infusie fysisch en chemisch stabiel in natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie bij 30°C gedurende 24 uur.

Vanuit microbiologisch oogpunt, dient de bereide oplossing voor infusie onmiddellijk te worden gebruikt. Wanneer dat niet onmiddellijk gebeurt, zijn de bewaartijd en condities tot aan gebruik de verantwoordelijkheid van de bereider en dit zou niet langer dan 24 uur bij een temperatuur van 2°C – 8°C moeten zijn, tenzij de verdunning heeft plaats gevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Injectieflacons bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet invriezen.

Houd de injectieflacon(s) in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

RoActemra wordt geleverd in een injectieflacon (type I glas) met een stop (butylrubber) met 4 ml, 10 ml of 20 ml concentraat. Verpakkingsgrootte van 1 en 4 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor verdunning vóór de toediening

Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel gecontroleerd te worden op aanwezigheid van deeltjes of verkleuring. Alleen oplossingen die helder tot bijna doorschijnend, kleurloos tot licht geel en vrij van zichtbare deeltjes zijn, mogen worden toegediend. Gebruik een steriele naald en spuit om RoActemra te bereiden.

RA- en CRS-patiënten (> 30 kg)

Onttrek, onder aseptische omstandigheden, een volume steriele, pyrogeenvrije natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie vanuit een 100 ml infuuszak dat gelijk is aan het volume RoActemra-concentraat dat nodig is voor de dosis van de patiënt. De benodigde hoeveelheid RoActemra-concentraat (0,4 ml/kg) moet uit de injectieflacon worden getrokken en in de infuuszak van 100 ml worden gespoten. Dit dient te resulteren in een totaalvolume van 100 ml. Voor het mengen van de oplossing de infuuszak voorzichtig omkeren, om schuimvorming te voorkomen.

Gebruik bij pediatrische patiënten

sJIA-, pJIA- en CRS-patiënten > 30 kg

Onttrek, onder aseptische omstandigheden, een volume steriele, pyrogeenvrije natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie vanuit een 100 ml infuuszak dat gelijk is aan het volume RoActemra-concentraat dat nodig is voor de dosis van de patiënt. De benodigde hoeveelheid RoActemra-concentraat (**0,4 ml/kg**) moet uit de injectieflacon worden getrokken en in de infuuszak van 100 ml worden gespoten. Dit dient te resulteren in een totaalvolume van 100 ml. Voor het mengen van de oplossing de infuuszak voorzichtig omkeren, om schuimvorming te voorkomen.

sJIA- en CRS-patiënten < 30 kg

Onttrek, onder aseptische omstandigheden, een volume steriele, pyrogeenvrije natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie vanuit een 50 ml infuuszak dat gelijk is aan het volume RoActemra-concentraat dat nodig is voor de dosis van de patiënt. De benodigde hoeveelheid RoActemra-concentraat (**0,6 ml/kg**) moet uit de injectieflacon worden getrokken en in de infuuszak van 50 ml worden gespoten. Dit dient te resulteren in een totaalvolume van 50 ml. Voor het mengen van de oplossing de infuuszak voorzichtig omkeren, om schuimvorming te voorkomen.

pJIA-patiënten < 30 kg

Onttrek, onder aseptische omstandigheden, een volume steriele, pyrogeenvrije natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie vanuit een 50 ml infuuszak dat gelijk is aan het volume RoActemra-concentraat dat nodig is voor de dosis van de patiënt. De benodigde hoeveelheid RoActemra-concentraat (**0,5 ml/kg**) moet uit de injectieflacon worden getrokken en in de infuuszak van 50 ml worden gespoten. Dit dient te resulteren in een totaalvolume van 50 ml. Voor het mengen van de oplossing de infuuszak voorzichtig omkeren, om schuimvorming te voorkomen.

RoActemra injectieflacons zijn voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/492/001
EU/1/08/492/002
EU/1/08/492/003
EU/1/08/492/004
EU/1/08/492/005
EU/1/08/492/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 januari 2009

Datum van laatste verlenging: 25 september 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

29 maart 2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.