

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RoActemra, 162 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 162 mg tocilizumab in 0,9 ml.

RoActemra is een recombinant gehumaniseerd anti-humaan monoklonaal antilichaam van de immunoglobuline G1 (IgG1) subklasse, dat gericht is tegen de oplosbare en membraangebonden interleukine-6-receptoren.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (ACTPen).

De oplossing is kleurloos tot lichtgeel.

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 12 jaar en ouder met een ontoereikende respons op eerdere behandeling met NSAID's en systemische corticosteroiden (zie rubriek 4.2).

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 in combinatie met MTX is geïndiceerd voor de behandeling van juveniele idiopathische polyarthritis (pJIA; reumafactor positief of negatief en uitgebreide oligoarthritis) bij patiënten van 12 jaar en ouder met een ontoereikende respons op eerdere behandeling met MTX (zie rubriek 4.2).

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 *Giant Cell Arteritis* (reuscelarthritis, GCA) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De subcutane formulering van tocilizumab wordt toegediend door middel van een voorgevulde pen. Behandeling met RoActemra moet worden geïnitieerd door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ervaring hebben met de diagnose en behandeling van RA, sJIA, pJIA en/of GCA.

De voorgevulde pen mag niet gebruikt worden voor de behandeling van pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar vanwege het potentiële risico van intramusculaire injectie doordat het weefsel van de onderhuid dunner is.

De eerste injectie moet toegediend worden onder toezicht van een gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Een patiënt of ouder/voogd mag alleen zelf injecteren met RoActemra als de arts beslist dat dit kan en als de patiënt of ouder/voogd toestemming geeft voor medische controle, indien nodig, en getraind is in de juiste injectietechniek.

Patiënten die overstappen van intraveneuze behandeling met tocilizumab naar subcutane toediening moeten hun eerste subcutane dosis toedienen op het tijdstip van de volgende geplande intraveneuze dosis onder toezicht van een gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

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

De mogelijkheid van subcutane thuistoediening moet per patiënt of ouder/voogd beoordeeld worden en de patiënten of ouder/voogd moeten geïnstrueerd worden om een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren als zij symptomen van een allergische reactie hebben ervaren voordat de volgende dosis wordt toegediend. Patiënten moeten onmiddellijk medische hulp zoeken als zij symptomen van ernstige allergische reacties ontwikkelen (zie rubriek 4.4).

Dosering

RA

De aanbevolen subcutane dosering is 162 mg eenmaal per week.

Er is beperkte informatie beschikbaar over het omzetten van patiënten van de RoActemra intraveneuze formulering naar de RoActemra subcutane formulering met vaste dosis. Het doseringsinterval van eenmaal per week moet worden aangehouden.

Patiënten die overstappen van een intraveneuze naar een subcutane formulering moeten hun eerste subcutane dosis, in plaats van de volgende geplande intraveneuze dosis, toedienen onder toezicht van een gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

GCA

De aanbevolen subcutane dosering is 162 mg eenmaal per week in combinatie met een afbouwende glucocorticoïdenbehandeling. RoActemra kan als monotherapie gegeven worden na het staken van glucocorticoïden.

RoActemra monotherapie mag niet gebruikt worden voor de behandeling van acute relapsen (zie rubriek 4.4).

Gezien het chronische karakter van GCA moet behandeling van meer dan 52 weken bepaald worden aan de hand van ziekteactiviteit, oordeel van de arts en keuze van de patiënt.

RA en GCA

Dosisaanpassingen als gevolg van laboratoriumafwijkingen (zie rubriek 4.4).

- Leverenzymafwijkingen

| Laboratorium-waarde | Actie |
|--|--|
| > 1 tot 3 x <i>Upper Limit of Normal</i> (ULN) | <p>Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte DMARD's (RA) of immunomodulerende middelen (GCA), indien aangewezen.</p> <p>Bij aanhoudende stijging binnen dit bereik, verlaag de RoActemra doseringsfrequentie naar een injectie om de week of onderbreek de behandeling met RoActemra totdat de alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) zijn genormaliseerd.</p> <p>Herstart de behandeling met een injectie elke week of om de week, indien klinisch verantwoord.</p> |
| > 3 tot 5 x ULN | <p>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.</p> <p>Bij een aanhoudende stijging van > 3 x ULN (bevestigd middels herhaald testen, zie rubriek 4.4); staak de behandeling met RoActemra.</p> |
| > 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 | <p>Onderbreek de behandeling met RoActemra.</p> <p>Wanneer het ANC toeneemt tot > $1 \times 10^9/l$; hervat de behandeling met RoActemra met een dosering om de week en verhoog tot een injectie elke week, indien klinisch verantwoord.</p> |
| ANC < 0,5 | Staak de behandeling met RoActemra. |

- Laag aantal trombocyten

| Laboratorium-waarde (cellen x 10 ³ /μl) | Actie |
|---|---|
| 50 tot 100 | Onderbreek de behandeling met RoActemra. Wanneer het trombocytenaantal > 100 x 10 ³ /μl is; hervat de behandeling met RoActemra met een dosering om de week en verhoog tot een injectie elke week, indien klinisch verantwoord. |
| < 50 | Staak de behandeling met RoActemra. |

RA en GCA

Gemiste dosis

Als een patiënt een wekelijkse subcutane injectie van RoActemra mist, binnen 7 dagen van de geplande dosis, dan moet hij/zij worden geïnstrueerd om de gemiste dosis op de volgende geplande dag toe te dienen. Als een patiënt een om de week subcutane injectie van RoActemra mist, binnen 7 dagen van de geplande dosis, dan moet hij/zij worden geïnstrueerd om de gemiste dosis meteen toe te dienen en de volgende dosis op de volgende geplande dag toe te dienen.

Speciale populaties

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 of matig verminderde nierfunctie. RoActemra is niet onderzocht bij patiënten met een 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.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van de RoActemra subcutane formulering bij kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 1 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Een wijziging in de dosis dient alleen gebaseerd te zijn op een consistente verandering in het lichaamsgewicht van de patiënt in de tijd. RoActemra kan alleen of in combinatie met MTX worden gegeven.

sJIA-patiënten:

De aanbevolen dosering bij patiënten ouder dan 12 jaar is 162 mg subcutaan eenmaal per week bij patiënten die 30 kg of meer wegen, of 162 mg subcutaan eenmaal per 2 weken bij patiënten die minder dan 30 kg wegen.

De voorgevulde pen mag niet gebruikt worden voor de behandeling van pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar.

Patiënten moeten minstens 10 kg wegen als ze RoActemra subcutaan krijgen.

pJIA-patiënten:

De aanbevolen dosering bij patiënten ouder dan 12 jaar is 162 mg subcutaan eenmaal per 2 weken bij patiënten die 30 kg of meer wegen, of 162 mg subcutaan eenmaal per 3 weken bij patiënten die minder dan 30 kg wegen.

De voorgevulde pen mag niet gebruikt worden voor de behandeling van pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar.

Dosisaanpassingen als gevolg van laboratoriumafwijkingen (sJIA en pJIA)

Indien aangewezen, moet de dosis van gelijktijdig gebruikte MTX en/of andere geneesmiddelen worden aangepast of moet het gebruik ervan gestaakt worden en moet dosering met tocilizumab worden onderbroken totdat de klinische situatie geëvalueerd is. Aangezien er bij sJIA of pJIA veel comorbiditeit is die invloed kan hebben op laboratoriumwaarden, moet de beslissing om te stoppen met tocilizumab bij een laboratoriumafwijking gebaseerd 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 stijgingen binnen dit bereik, onderbreek de behandeling met RoActemra totdat 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 de waarde van < 3 x ULN is bereikt en volg de hierboven beschreven aanbevelingen voor de waarde > 1 tot 3 x ULN. |
| > 5 x ULN | Stak de behandeling met RoActemra. Een beslissing om de behandeling met RoActemra bij sJIA of pJIA te staken vanwege een laboratoriumafwijking moet gebaseerd worden op de medische beoordeling van de individuele patiënt. |

- Laag absoluut aantal neutrofielen (ANC)

| 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 x 10 ⁹ /l; hervat de behandeling met RoActemra |
| ANC < 0,5 | Staak de behandeling met RoActemra Een beslissing om de behandeling met RoActemra bij sJIA of pJIA te staken vanwege een laboratoriumafwijking moet gebaseerd worden op de medische beoordeling van de individuele patiënt. |

- Laag aantal trombocyten

| Laboratorium-waarde (cellen x 10 ³ /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. Een beslissing om de behandeling met RoActemra bij sJIA of pJIA te staken vanwege een laboratoriumafwijking moet gebaseerd worden op de medische beoordeling van de individuele patiënt. |

Verlaging van de doseringsfrequentie van tocilizumab vanwege afwijkingen in laboratoriumonderzoek is niet onderzocht bij sJIA- of pJIA-patiënten.

De veiligheid en werkzaamheid van de subcutane formulering van RoActemra bij kinderen met andere aandoeningen dan sJIA of pJIA zijn niet vastgesteld.

Beschikbare gegevens van de intraveneuze formulering suggereren dat er klinische verbetering wordt gezien binnen 12 weken na het starten van de behandeling met RoActemra. Het voortzetten van de behandeling dient zorgvuldig te worden heroverwogen wanneer bij een patiënt binnen deze termijn geen verbetering wordt gezien.

Gemiste dosis

Als een sJIA-patiënt een subcutane wekelijkse injectie van RoActemra mist binnen 7 dagen van de geplande dosis, dan moet hij/zij worden geïnstrueerd om de gemiste dosis toe te dienen op het volgende geplande tijdstip. Als een patiënt een subcutane 2-wekelijkse injectie van RoActemra mist

binnen 7 dagen na de geplande dosis, moet hij/zij geïnstrueerd worden om de gemiste dosis meteen toe te dienen en de volgende dosis toe te dienen op het volgende geplande tijdstip.

Als een pJIA-patiënt een subcutane injectie van RoActemra mist binnen 7 dagen van de geplande dosis, dan moet hij/zij de gemiste dosis meteen toedienen en moet de volgende dosis toegediend worden op het volgende geplande tijdstip. Als een patiënt een subcutane injectie van RoActemra mist meer dan 7 dagen na de geplande dosis, of als hij/zij onzeker is wanneer de injectie toegediend moet worden, moet de arts of apotheker geraadpleegd worden.

Wijze van toediening

RoActemra is voor subcutaan gebruik.

Patiënten mogen zichzelf injecteren met RoActemra na adequate training in de injectietechniek en wanneer hun arts beslist dat dit kan. De gehele inhoud (0,9 ml) van de voorgevulde pen moet worden toegediend als een subcutane injectie. De aanbevolen injectieplaatsen (buik, dijbeen en bovenarm) moeten afgewisseld worden en injecties mogen nooit gegeven worden in moedervlekken, littekens of gebieden waar de huid gevoelig, gekneusd, rood, hard of beschadigd is.

De voorgevulde pen mag niet worden geschud.

Uitgebreide instructies voor de toediening van RoActemra met een voorgevulde pen staan vermeld in de bijsluiter. 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

De subcutane formulering van RoActemra is niet bedoeld voor intraveneuze toediening.

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). 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 die met immunosuppressiva, zoals RoActemra, worden behandeld omdat klachten en symptomen van een acute ontsteking kunnen afnemen als gevolg van onderdrukking van de acutefase-reactiecomponenten. Er moet rekening worden gehouden met de invloed van RoActemra op C-reactieve proteïne (CRP), neutrofielen en klachten en symptomen van infecties wanneer een patiënt wordt beoordeeld op een potentiële infectie. Patiënten en ouders/voogden van patiënten met sJIA of pJIA 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 alle 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 en ouders/voogden van patiënten met sJIA of pJIA 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 RoActemra werden patiënten die bij de screening positief waren voor hepatitis, geëxcludeerd.

Complicaties van diverticulitis

Gevalen van diverticulaire perforatie als complicatie van diverticulitis zijn soms gemeld bij patiënten behandeld 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.

Overgevoelighedsreacties

Er zijn ernstige overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, gemeld die worden geassocieerd met RoActemra (zie rubriek 4.8). Dergelijke reacties kunnen ernstiger en mogelijk fataal zijn bij patiënten die tijdens eerdere behandeling met RoActemra overgevoelighedsreacties hebben ervaren, zelfs als ze pre-medicatie met steroïden en antihistaminica hebben ontvangen. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige overgevoelighedsreactie optreedt, moet de toediening van RoActemra onmiddellijk worden gestopt, gepaste behandeling worden gestart 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. Gevalen 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 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, GCA, 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 $> 3-5 \times \text{ULN}$, moet de behandeling met RoActemra onderbroken worden.

Hematologische afwijkingen

Een afname van het aantal neutrofielen en trombocyten is waargenomen bij de behandeling met RoActemra 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 ANC lager dan $2 \times 10^9/l$ niet aanbevolen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling met RoActemra wordt overwogen bij patiënten met een laag aantal trombocyten (bijv. trombocyten $< 100 \times 10^3/\mu l$). Bij patiënten die een ANC van $< 0,5 \times 10^9/l$ of een aantal trombocyten van $< 50 \times 10^3/\mu l$ 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- en GCA-patiënten moeten neutrofielen en trombocyten 4-8 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 toediening 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 RoActemra 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- en GCA-patiënten 4-8 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 voor oudere patiënten, aanbevolen om te voldoen aan alle immunisaties volgens de huidige immunisatierichtlijnen 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-patiënten. Combinatietherapie van RoActemra met andere biologicals wordt niet aanbevolen.

GCA

RoActemra monotherapie mag niet gebruikt worden voor de behandeling van acute relapsen aangezien de werkzaamheid voor deze situatie niet is vastgesteld. Glucocorticoiden moeten worden toegediend volgens medische beoordeling en behandelrichtlijnen.

sJIA

Het macrofaagactivatiesyndroom (MAS) is een ernstige, levensbedreigende aandoening die zich bij sJIA-patiënten kan ontwikkelen. Bij klinische onderzoeken 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 RoActemra 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 RoActemra-klaring bij RA-patiënten. Bij GCA-patiënten werd geen effect van cumulatieve corticosteroidedoses op de RoActemra-blootstelling waargenomen.

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 RoActemra, wordt gestart.

In-vitro-onderzoeken met gekweekte humane hepatocyten laten zien dat IL-6 een verlaging van CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4-enzymexpressie veroorzaakt. RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra-behandeling.

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

RoActemra heeft 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

Het veiligheidsprofiel is afkomstig van 4510 patiënten behandeld met RoActemra in klinische onderzoeken; de meerderheid van deze patiënten nam deel aan RA-onderzoeken ($n = 4009$), terwijl de rest van de ervaring van GCA- ($n = 149$), pJIA- ($n = 240$) en sJIA-onderzoeken ($n = 112$) komt. Het veiligheidsprofiel van RoActemra tussen deze indicaties blijft vergelijkbaar en ongedifferentieerd.

De meest gerapporteerde bijwerkingen 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.

Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

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 behandeld met RoActemra

| MedDRA Systeem/orgaanklasse | Frequentiegroepen en voorkeurstermen | | | |
|---|--------------------------------------|--|-----------------------|---|
| | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden |
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Bovenste-luchtweg-infecties | Cellulitis, Pneumonie, Orale herpes simplex, Herpes zoster | Diverticulitis | |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | Leukopenie, Neutropenie, Hypofibrinogenemie | | |
| Immuunsysteem-aandoeningen | | | | Anafylaxie (fataal) ^{1,2,3} |
| Endocriene aandoeningen | | | Hypothyreoïdie | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Hypercholesterolemie* | | Hypertriglyceridemie | |
| Zenuwstelselaandoeningen | | Hoofdpijn, Duizeligheid | | |
| Oogaandoeningen | | Conjunctivitis | | |
| Bloedvataandoeningen | | Hypertensie | | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | Hoesten, Dyspneu | | |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | | Buikpijn, Ulceraties in de mond, Gastritis | Stomatitis, Maagulcus | |
| Lever- en galaandoeningen | | | | Geneesmiddelgeïnduceerde leverschade, Hepatitis, Geelzucht. Zeer zelden: Leverfalen |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | Huiduitslag, Pruritus, Urticaria | | Stevens-Johnson-syndroom |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | | Nefrolithiase | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Reacties op de injectieplaats | Perifeer oedeem, Overgevoeligheidsreactie | | |

| MedDRA Systeem/orgaanklasse | Frequentiegroepen en voorkeurstermen | | | |
|--------------------------------|--------------------------------------|--|------|--------|
| | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden |
| Onderzoeken | | Levertransaminas en-stijging, Gewichtstoename, Stijging totaal bilirubine* | | |

* inclusief 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.

Subcutaan gebruik

RA

De veiligheid van subcutane RoActemra in RA is onderzocht in een dubbelblinde, gecontroleerde, multicenterstudie, SC-I. SC-I was een non-inferioriteitsstudie waarbij de werkzaamheid en veiligheid van subcutane RoActemra 162 mg, wekelijks toegediend, werd vergeleken met 8 mg/kg intraveneuze toediening bij 1262 patiënten met RA. Alle patiënten kregen als achtergrondbehandeling *non-biologic* DMARD('s). De veiligheid en immunogeniciteit, waargenomen voor subcutaan toegediende RoActemra, was gelijk aan het bekende veiligheidsprofiel van intraveneus toegediende RoActemra en er werden geen nieuwe of onverwachte bijwerkingen waargenomen (zie tabel 1). Een hogere frequentie van reacties op de injectieplaats werd waargenomen in de subcutaan-armen vergeleken met de placebo subcutane injecties in de intraveneus-armen.

Reacties op de injectieplaats

Tijdens de 6 maanden durende gecontroleerde periode in SC-I was de frequentie van reacties op de injectieplaats 10,1% (64/631) en 2,4% (15/631) voor respectievelijk de wekelijkse subcutane RoActemra-injecties en de wekelijkse subcutane placebo-injecties (intraveneus-groep). Deze reacties op de injectieplaats (waaronder erytheem, pruritus, pijn en hematoom) waren licht tot matig in ernst. Het merendeel verdween zonder enige behandeling en er was geen noodzaak om het geneesmiddel te staken.

Immunogeniciteit

In SC-I werd een totaal van 625 patiënten, behandeld met wekelijks 162 mg RoActemra, getest op anti-RoActemra-antilichamen. Dit gebeurde in de 6 maanden durende gecontroleerde periode. Vijf patiënten (0,8%) ontwikkelden positieve anti-RoActemra-antilichamen en daarvan ontwikkelden allen neutraliserende anti-RoActemra-antilichamen. Eén patiënt had een positief testresultaat voor IgE-isotype (0,2%).

In SC-II werd een totaal van 434 patiënten, behandeld met om de week 162 mg RoActemra, getest op anti-RoActemra-antilichamen. Dit gebeurde tijdens de 6 maanden durende gecontroleerde periode. Zeven patiënten (1,6%) ontwikkelden positieve anti-RoActemra-antilichamen en daarvan ontwikkelden zes patiënten (1,4%) neutraliserende anti-RoActemra-antilichamen. Vier patiënten hadden een positief testresultaat voor IgE-isotype (0,9%).

Er werd geen correlatie gezien tussen de ontwikkeling van antilichamen en de klinische respons of het optreden van bijwerkingen.

Hematologische afwijkingen

Neutrofielen

Tijdens de 6 maanden durende gecontroleerde SC-I klinische studie met RoActemra werd bij routinematig laboratoriumonderzoek bij 2,9% van de patiënten, die werden behandeld met de wekelijkse subcutane dosis, een daling van het aantal neutrofielen gezien tot minder dan $1 \times 10^9/l$.

Er was geen duidelijke relatie tussen de dalingen in het aantal neutrofielen onder $1 \times 10^9/l$ en het optreden van ernstige infecties.

Trombocyten

Tijdens de 6 maanden durende gecontroleerde SC-I klinische studie met RoActemra werd bij routinematig laboratoriumonderzoek bij geen van de patiënten, die werden behandeld met de wekelijkse subcutane dosis, een daling gezien van het aantal trombocyten tot $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Stijging van levertransaminasen

Tijdens de 6 maanden durende gecontroleerde SC-I klinische studie met RoActemra werd bij routinematig laboratoriumonderzoek bij 6,5% en 1,4% van de patiënten, die werden behandeld met de wekelijkse subcutane dosis, respectievelijk een ALAT- of ASAT-verhoging gezien van $\geq 3 \times ULN$.

Lipideparameters

Tijdens de 6 maanden durende gecontroleerde SC-I klinische studie met RoActemra werd bij routinematig laboratoriumonderzoek bij 19% van de patiënten, die werden behandeld met de wekelijkse subcutane dosis, aanhoudend een verhoogd totaalcholesterol gezien van $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), waarvan 9% een blijvende toename van LDL had tot $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl).

Subcutaan gebruik

sJIA

Het veiligheidsprofiel van de subcutane formulering van RoActemra is onderzocht bij 51 pediatrische patiënten (leeftijd 1 - 17 jaar) met sJIA. Over het algemeen kwamen de bijwerkingen bij patiënten met sJIA overeen met het soort bijwerkingen dat bij patiënten met RA werd waargenomen (zie bijwerkingen hierboven).

Infecties

Het aantal infecties bij sJIA-patiënten die behandeld werden met subcutaan RoActemra was vergelijkbaar met sJIA-patiënten die behandeld werden met intraveneus RoActemra.

Reacties op de injectieplaats

In het subcutaan onderzoek (WA28118) kregen in totaal 41,2% (21/51) van de sJIA-patiënten die behandeld werden met RoActemra subcutaan reacties op de injectieplaats. De meest gemelde reacties waren erytheem, pruritus, pijn en zwelling op de injectieplaats. Het merendeel van de gemelde reacties op de injectieplaats waren graad 1-voorvallen; geen van allen was ernstig of vereiste het staken of onderbreken van de behandeling.

Immunogeniciteit

In het subcutaan RoActemra-onderzoek (WA28118) hadden 46 van de 51 (90,2%) patiënten die op baseline getest werden op anti-tocilizumabantilichamen, ten minste één screeningstest-resultaat post-baseline. Geen enkele patiënt ontwikkelde anti-tocilizumabantilichamen post-baseline.

Laboratoriumafwijkingen

In het 52 weken durend, open-label, subcutaan onderzoek (WA28118) trad een verlaging van het aantal neutrofielen tot onder de $1 \times 10^9/l$ op bij 23,5% van de patiënten die behandeld werden met RoActemra subcutaan. Een verlaging van het aantal trombocyten tot onder de $100 \times 10^3/\mu l$ trad op bij 2% van de patiënten die werden behandeld met RoActemra subcutaan. Een verhoging van ALAT of ASAT tot $\geq 3 \times ULN$ trad op bij respectievelijk 9,8% en 4,0% van de patiënten die werden behandeld met RoActemra subcutaan.

Lipideparameters

In het 52 weken durend, open-label, subcutaan RoActemra-onderzoek (WA28118) had 23,4% en 35,4% van de patiënten een verhoging ten opzichte van baseline van respectievelijk hun LDL-cholesterolwaarde tot $\geq 130 \text{ mg/dl}$ en totaal cholesterolwaarde tot $\geq 200 \text{ mg/dl}$ op enig moment gedurende de onderzoeksbehandeling.

Subcutaan gebruik

pJIA

Het veiligheidsprofiel van de subcutane formulering van RoActemra is ook onderzocht bij 52 pediatrische patiënten met pJIA. De totale blootstelling bij patiënten in de pJIA-populatie die werden behandeld met RoActemra was 184,4 patiëntjaren voor intraveneus en 50,4 patiëntjaren voor subcutaan tocilizumab. Over het algemeen kwam het veiligheidsprofiel waargenomen bij patiënten met pJIA overeen met het bekende veiligheidsprofiel van RoActemra, met uitzondering van reacties op de injectieplaats (zie tabel 1). Een hoger percentage van de pJIA-patiënten kreeg reacties op de injectieplaats na subcutane injecties van RoActemra vergeleken met volwassen RA-patiënten.

Infecties

Bij het onderzoek met subcutaan RoActemra was het aantal infecties bij pJIA-patiënten die behandeld werden met subcutaan RoActemra vergelijkbaar met pJIA-patiënten die behandeld werden met intraveneus RoActemra.

Reacties op de injectieplaats

In totaal 28,8% (15/52) van de pJIA-patiënten die behandeld werden met RoActemra subcutaan kreeg een reactie op de injectieplaats. Deze reacties op de injectieplaats traden op bij 44% van de patiënten ≥ 30 kg vergeleken met 14,8% van de patiënten ≤ 30 kg. De meest gemelde reacties op de injectieplaats waren erytheem, zwelling, hematoom, pijn en pruritus. Alle gemelde reacties op de injectieplaats waren niet-ernstige graad 1-voorvallen, die bij geen enkele patiënt het staken of onderbreken van de behandeling vereisten.

Immunogeniciteit

In het subcutaan RoActemra-onderzoek ontwikkelde 5,8% (3/52) positieve neutraliserende anti-tocilizumabantilichamen zonder dat een ernstige of klinisch significante overgevoelighedsreactie optrad. Een van de 3 patiënten trok zich vervolgens terug uit het onderzoek. Er werd geen correlatie gezien tussen het ontwikkelen van antilichamen en de klinische respons of bijwerkingen.

Laboratoriumafwijkingen

Bij routinematig laboratoriumonderzoek bij de totale populatie die werd behandeld met RoActemra trad een verlaging van het aantal neutrofielen tot onder de $1 \times 10^9/l$ op bij 15,4% van de patiënten die behandeld werden met RoActemra subcutaan. Een verhoging van ALAT of ASAT van $\geq 3 \times ULN$ trad op bij respectievelijk 9,6% en 3,8% van de patiënten die werden behandeld met RoActemra subcutaan. Geen van de patiënten die behandeld werden met RoActemra subcutaan had een verlaging van het aantal trombocyten tot $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Lipideparameters

In het subcutaan RoActemra-onderzoek had 14,3% en 12,8% van de patiënten een verhoging ten opzichte van baseline van respectievelijk hun LDL-cholesterolwaarde tot ≥ 130 mg/dl en totaal cholesterolwaarde tot ≥ 200 mg/dl op enig moment gedurende de onderzoeksbehandeling.

Subcutaan gebruik

GCA

De veiligheid van de subcutane formulering van RoActemra is onderzocht in één fase III-onderzoek (WA28119) met 251 GCA-patiënten. Het totale aantal patiëntjaren in de totale populatie die werd behandeld met RoActemra was 138,5 patiëntjaren gedurende de 12 maanden van de dubbelblinde, placebogecontroleerde fase van het onderzoek. Het algehele veiligheidsprofiel waargenomen in de RoActemra-behandelarmen kwam overeen met het bekende veiligheidsprofiel van RoActemra (zie tabel 1).

Infecties

Het aantal infecties/ernstige infecties was vergelijkbaar tussen de groep wekelijks behandeld met RoActemra (200,2/9,7 voorvallen per 100 patiëntjaren) en de groep met placebo plus de in 26 weken afbouwende prednisonbehandeling (156,0/4,2 voorvallen per 100 patiëntjaren) en de groep met placebo plus de in 52 weken afbouwende prednisonbehandeling (210,2/12,5 voorvallen per 100 patiëntjaren).

Reacties op de injectieplaats

In de groep met wekelijks RoActemra subcutaan werd bij in totaal 6% (6/100) van de patiënten een reactie waargenomen op de plaats van de subcutane injectie. Geen van de reacties op de injectieplaats werd gemeld als ernstige bijwerking of vereiste het staken van de behandeling.

Immunogeniciteit

In de groep met wekelijks RoActemra subcutaan ontwikkelde één patiënt (1,1%, 1/95) positieve neutraliserende anti-RoActemra antilichamen, echter niet van het IgE-isotype. Deze patiënt ontwikkelde geen overgevoeligheidsreactie of reactie op de injectieplaats.

Hematologische afwijkingen

Neutrofielen

Bij routinematig laboratoriumonderzoek tijdens het 12 maanden durende gecontroleerde klinische onderzoek met RoActemra, had 4% van de patiënten in de wekelijks met RoActemra subcutaan behandelde groep een verlaagd aantal neutrofielen van onder de $1 \times 10^9/l$. Dit werd in geen van de groepen met placebo plus afbouwende prednisonbehandeling waargenomen.

Trombocyten

Bij routinematig laboratoriumonderzoek tijdens het 12 maanden durende gecontroleerde klinische onderzoek met RoActemra, had één patiënt (1%, 1/100) in de groep met wekelijks RoActemra subcutaan eenmalig een tijdelijk verlaagd aantal trombocyten van $< 100 \times 10^3/\mu l$ zonder geassocieerde bloedingen. Een verlaagd aantal trombocyten van onder de $100 \times 10^3/\mu l$ werd in geen van de groepen met placebo plus afbouwende prednisonbehandeling waargenomen.

Stijging van levertransaminasen

Bij routinematig laboratoriumonderzoek tijdens het 12 maanden durende gecontroleerde klinische onderzoek met RoActemra had 3% van de patiënten in de groep die wekelijks werd behandeld met RoActemra subcutaan een verhoging van ALAT $\geq 3x$ ULN, vergeleken met 2% in de groep met placebo plus in 52 weken afbouwende prednisonbehandeling en geen patiënten in de groep met placebo plus in 26 weken afbouwende prednisonbehandeling. Bij 1% van de patiënten in de groep met wekelijks RoActemra subcutaan vond een verhoging van ASAT $> 3x$ ULN plaats vergeleken met geen patiënten in beide groepen met placebo plus afbouwende prednisonbehandeling.

Lipideparameters

Bij routinematig laboratoriumonderzoek tijdens het 12 maanden durende gecontroleerde klinische onderzoek met RoActemra had 34% van de patiënten een blijvend verhoogd cholesterol $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), waarvan 15% een blijvend verhoogd LDL had tot $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) in de groep wekelijks behandeld met RoActemra subcutaan.

Intraveneus gebruik

RA

De veiligheid van RoActemra 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 RoActemra 4 mg/kg in combinatie met MTX, 1870 patiënten kregen RoActemra 8 mg/kg in combinatie met MTX of andere DMARD's en 288 patiënten kregen RoActemra 8 mg/kg als monotherapie.

De populatie met langdurige blootstelling omvatte alle patiënten die ten minste één dosis RoActemra 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.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

In de 6 maanden durende gecontroleerde studies was het aantal van alle gemelde infecties bij de behandeling met RoActemra 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 RoActemra 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 monotherapie onderzoek was het aantal gemelde ernstige infecties 3,6 voorvallen per 100 patiëntjaren blootstelling in de RoActemra-groep 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 RoActemra. 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 RoActemra werden voornamelijk gemeld als complicaties van diverticulitis, waaronder gegeneraliseerde purulente peritonitis, lage gastro-intestinale perforaties, fistels en abscessen.

Infusiegerelateerde reacties

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 RoActemra 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 overgevoeligheidsreacties geassocieerd met RoActemra 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 RoActemra. 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 RoActemra 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-RoActemra-antilichamen. Van de 46 patiënten (1,6%) die anti-RoActemra-antilichamen ontwikkelden, hadden 6 patiënten een geassocieerde medisch significante overgevoeligheidsreactie,

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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 $>3 \times ULN$ waargenomen bij 2,1% van de patiënten die behandeld werden met RoActemra 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 RoActemra plus DMARD's vergeleken met 1,5% van de patiënten die behandeld werden met placebo plus DMARD's.

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

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 RoActemra te bepalen. Langetermijnveiligheidsevaluaties zijn nog gaande.

Huidreacties

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

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. Beroepsbeoefenaars 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 intraveneus toegediend 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.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

RoActemra bindt specifiek aan zowel oplosbare als membraangebonden IL-6 receptoren (sIL-6R en mIL-6R). Voor RoActemra 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 immunoglobuline secretie, inductie van hepatische acutefase-eiwitsynthese en stimulering van hemopoëse. IL-6 is betrokken bij de pathogenese van ziekten waaronder inflammatoire ziekten, osteoporose en neoplasie.

Farmacodynamische effecten

In klinische RA studies met RoActemra, zijn snelle afnames van C-reactieve proteïne (CRP), erythrocytensedimentatiesnelheid (ESR), serum amyloïde A (SAA) en fibrinogeen waargenomen. Analog aan de effecten op de acutefase-reactiecomponenten, is behandeling met RoActemra geassocieerd met reductie van het gehalte aan trombocyten tot binnen de normaalwaarden. Een stijging van de hemoglobinespiegels is geconstateerd, doordat RoActemra de IL-6-gestuurde effecten op de hepcidineproductie verlaagt en daarmee de beschikbaarheid van ijzer verhoogt. Bij patiënten die behandeld zijn met RoActemra 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.

In het klinische GCA-onderzoek WA28119 werd een vergelijkbare snelle afname van CRP en ESR waargenomen, tezamen met lichte verhogingen van de gemiddelde concentratie van hemoglobine per rode bloedcel (*mean corpuscular haemoglobin concentration*, MCHC). Bij gezonde vrijwilligers aan

wie doses RoActemra van 2 tot 28 mg/kg intraveneus en 81 tot 162 mg subcutaan werden toegediend, bereikte het absolute aantal neutrofielen het laagste niveau op dag 2 tot 5 na toediening. Daarna herstelden de neutrofielen zich tot de baselinewaarde; dit was dosisafhankelijk. RA- en GCA-patiënten met reumatoïde artritis lieten na toediening van RoActemra een vergelijkbare verlaging van het absolute aantal neutrofielen zien, ten opzichte van gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.8).

Subcutaan-gebruik

RA

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van subcutaan toegediende RoActemra in het verlichten van de klachten en symptomen van RA en de radiografische respons is onderzocht in 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde, multicenter studies. Voor studie I (SC-I) moesten de patiënten ≥ 18 jaar zijn met een matige tot ernstig actieve RA, die volgens de ACR-criteria gediagnosticeerd was en die op baseline ten minste 4 gevoelige en 4 gezwollen gewrichten hadden. Alle patiënten kregen als achtergrondbehandeling *non-biologic* DMARD('s). Voor studie II (SC-II) moesten de patiënten ≥ 18 jaar zijn met een matige tot ernstige actieve RA die volgens de ACR-criteria gediagnosticeerd was en die op baseline ten minste 8 gevoelige en 6 gezwollen gewrichten hadden.

Overschakelen van 8 mg/kg intraveneus eenmaal per 4 weken naar 162 mg subcutaan eenmaal per week zal de blootstelling bij de patiënt veranderen. De mate van verandering is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt (meer bij lichte patiënten en minder bij zware patiënten) maar het klinische resultaat komt overeen met het resultaat dat werd waargenomen bij intraveneus behandelde patiënten.

Klinische respons

Tijdens studie SC-I werden patiënten met een matige tot ernstige actieve RA geëvalueerd die een onvoldoende klinische respons hadden op hun bestaande anti-reumatische behandeling, waaronder één of meerdere DMARD('s). Van deze patiënten had ongeveer 20% een voorgeschiedenis van onvoldoende respons op ten minste één TNF-remmer. In SC-I werden 1262 patiënten 1:1 gerandomiseerd naar RoActemra subcutaan 162 mg per week of RoActemra intraveneus 8 mg/kg een maal per 4 weken, in combinatie met *non-biologic* DMARD('s). Het primaire eindpunt van de studie was het verschil in het percentage patiënten dat een ACR20-respons bereikte op week 24. De resultaten van studie SC-I zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2. ACR-respons in studie SC-I (% patiënten) op week 24

| | SC-I ^a | |
|---------------------------|---|--|
| | TCZ s.c. 162 mg elke week + DMARD N = 558 | TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD N = 537 |
| ACR20 – week 24 | 69,4% | 73,4% |
| Gewogen verschil (95%-BI) | -4,0 (-9,2 - 1,2) | |
| ACR50 – week 24 | 47,0% | 48,6% |
| Gewogen verschil (95%-BI) | -1,8 (-7,5 - 4,0) | |
| ACR70- week 24 | 24,0% | 27,9% |
| Gewogen verschil (95%-BI) | -3,8 (-9,0 - 1,3) | |

TCZ = tocilizumab

a = per protocol populatie

Patiënten in studie SC-I hadden een gemiddelde *Disease Activity Score* (DAS28) op baseline van respectievelijk 6,6 en 6,7 in de subcutane en intraveneuze arm. Op week 24 werd een significante vermindering van de DAS28 (gemiddelde verbetering) van 3,5 ten opzichte van baseline waargenomen in beide behandelingsgroepen. Een vergelijkbaar percentage patiënten bereikte een DAS28 klinische remissie (DAS28 < 2,6) in de subcutane (38,4%) en intraveneuze (36,9%) armen.

Radiografische respons

De radiografische respons van subcutaan toegediend RoActemra werd beoordeeld in een dubbelblinde, gecontroleerde, multicenter studie bij patiënten met actieve RA (SC-II). Tijdens studie SC-II werden patiënten geëvalueerd met matige tot ernstige actieve RA die een onvoldoende klinische respons hadden op hun bestaande anti-reumatische therapie, inclusief één of meerdere DMARD('s). Van deze patiënten had ongeveer 20% een voorgeschiedenis van onvoldoende respons op ten minste één TNF-remmer. De patiënten moesten > 18 jaar zijn, met actieve RA gediagnosticeerd volgens de ACR-criteria en met ten minste 8 gevoelige en 6 gezwollen gewrichten op baseline. In SC-II werden 656 patiënten 2:1 gerandomiseerd naar het krijgen van RoActemra subcutaan 162 mg om de week of placebo, in combinatie met *non-biologic* DMARD('s).

Tijdens studie SC-II werd de remming van de structurele gewrichtsschade radiografisch bepaald en uitgedrukt als een verandering in de van der Heijde *modified mean total Sharp*-score (mTSS) ten opzichte van baseline. Op week 24 werd de remming van structurele schade aangetoond, met significant minder radiografische progressie bij patiënten die met subcutane RoActemra werden behandeld, vergeleken met placebo (gemiddelde mTSS van 0,62 versus 1,23; $p = 0,0149$ (van Elteren)). Deze resultaten zijn consistent met die waargenomen bij patiënten die werden behandeld met intraveneuze RoActemra.

Tijdens studie SC-II was er op week 24 een ACR20 van 60,9%, ACR50 van 39,8% en ACR70 van 19,7% voor patiënten behandeld met om de week RoActemra subcutaan. Voor de placebo-arm was dit een ACR20 van 31,5%, ACR50 van 12,3% en ACR70 van 5,0%. Patiënten hadden een gemiddelde DAS28 op baseline van 6,7 in de subcutaan-arm en 6,6 in de placebo-arm. Er werd op week 24 een significante vermindering waargenomen in DAS28, ten opzichte van baseline, van 3,1 in de subcutaan-arm en 1,7 in de placebo-arm, en een DAS28 < 2,6 werd waargenomen bij 32,0% in de subcutaan-arm en 4,0% in de placebo-arm.

Resultaten gerelateerd aan gezondheid en kwaliteit van leven

Tijdens studie SC-I was de gemiddelde daling van de HAQ-DI, van baseline tot week 24, 0,6 in zowel de subcutane als de intraveneuze arm. Het percentage patiënten met een klinisch relevante verbetering in HAQ-DI op week 24 (verandering ten opzichte van baseline van $\geq 0,3$ eenheden) was ook vergelijkbaar tussen de subcutane (65,2%) en intraveneuze (67,4%) armen, met een gewogen verschil in percentages van 2,3% (95%-BI, -8,1-3,4). Voor de SF-36 was de gemiddelde verandering in de mentale componentenscore ten opzichte van baseline op week 24, 6,22 voor de subcutane arm en 6,54 voor de intraveneuze arm, en was ook vergelijkbaar in de fysieke componentenscores, met 9,49 voor de subcutane arm en 9,65 voor de intraveneuze arm.

Tijdens studie SC-II was de gemiddelde daling in HAQ-DI van baseline tot week 24 significant hoger bij patiënten die werden behandeld met om de week RoActemra subcutaan (0,4) versus placebo (0,3). Het percentage patiënten met een klinisch relevante verbetering in HAQ-DI op week 24 (verandering ten opzichte van baseline van $\geq 0,3$ eenheden) was hoger voor om de week RoActemra subcutaan (58%) versus placebo (46,8%). SF-36 (gemiddelde verandering in de mentale en fysieke componentenscores) was significant hoger in de RoActemra subcutaan-arm (6,5 en 5,3) versus placebo (3,8 en 2,9).

Subcutaan gebruik

sJIA

Klinische werkzaamheid

Een 52 weken durend, open-label, multicenter, PK/PD- en veiligheidsonderzoek (WA28118) werd uitgevoerd bij pediatrische patiënten met sJIA in de leeftijd van 1 - 17 jaar, om de juiste subcutane dosering van RoActemra te bepalen waarbij een vergelijkbaar PK/PD- en veiligheidsprofiel werd behaald als bij het intraveneuze regime.

Patiënten die in aanmerking kwamen kregen RoActemra gedoseerd op basis van het lichaamsgewicht, waarbij patiënten die 30 kg of meer wogen ($n = 26$) 162 mg RoActemra kregen eenmaal per week (QW) en patiënten die minder dan 30 kg wogen ($n = 25$) 162 mg RoActemra kregen eenmaal per 10 dagen (Q10D, $n = 8$) of eenmaal per 2 weken (Q2W, $n = 17$) gedurende 52 weken. Van deze

51 patiënten waren 26 (51%) niet eerder behandeld met RoActemra en 25 (49%) waren behandeld met intraveneus RoActemra en werden op baseline overgezet op RoActemra subcutaan.

Exploratieve werkzaamheidsresultaten toonden aan dat RoActemra subcutaan alle exploratieve werkzaamheidsparameters, waaronder de juveniele artritis activiteitsscore (JADAS)-71, verbeterde bij patiënten die niet eerder waren behandeld met tocilizumab en alle exploratieve werkzaamheidsparameters handhaafde bij patiënten die van intraveneus overgezet waren op behandeling met RoActemra subcutaan. Dit was gedurende het gehele onderzoek bij patiënten in beide gewichtsgroepen (minder dan 30 kg en 30 kg of meer).

Subcutaan gebruik

pJIA

Een 52 weken durend, open-label, multicenter, PK/PD- en veiligheidsonderzoek werd uitgevoerd bij pediatrische patiënten met pJIA in de leeftijd van 1 tot 17 jaar, om de juiste subcutane dosering van RoActemra te bepalen waarbij een vergelijkbaar PK/PD- en veiligheidsprofiel werd behaald als bij het intraveneuze regime.

Patiënten die in aanmerking kwamen kregen tocilizumab gedoseerd op basis van het lichaamsgewicht, waarbij patiënten die 30 kg of meer wogen (n = 25) 162 mg RoActemra kregen eenmaal per 2 weken (Q2W) en patiënten die minder dan 30 kg wogen (n = 27) 162 mg RoActemra kregen eenmaal per 3 weken (Q3W) gedurende 52 weken. Van deze 52 patiënten waren 37 (71%) niet eerder behandeld met RoActemra en 15 (29%) waren behandeld met intraveneus RoActemra en werden op baseline overgezet op RoActemra subcutaan.

De RoActemra subcutane regimes van respectievelijk 162 mg Q3W bij patiënten die minder dan 30 kg wegen en 162 mg Q2W bij patiënten die 30 kg of meer wegen resulteren in PK-blootstelling en PD-responsen die werkzaamheids- en veiligheidsuitkomsten ondersteunen, die vergelijkbaar zijn met die van de goedgekeurde intraveneuze RoActemra regimes bij pJIA.

Exploratieve werkzaamheidsresultaten toonden aan dat RoActemra subcutaan de mediane juveniele artritis activiteitsscore (JADAS)-71 verbeterde bij patiënten die niet eerder waren behandeld met RoActemra en de mediane JADAS-71 handhaafde bij patiënten die van intraveneus overgezet waren op behandeling met RoActemra subcutaan. Dit was gedurende het gehele onderzoek bij patiënten in beide gewichtsgroepen (minder dan 30 kg en 30 kg of meer).

Subcutaan gebruik

GCA

Klinische werkzaamheid

Onderzoek WA28119 was een gerandomiseerd, multicenter, dubbelblind placebogecontroleerd fase III-superioriteitsonderzoek dat uitgevoerd werd om de werkzaamheid en veiligheid van RoActemra bij patiënten met GCA te onderzoeken.

Er werden 251 patiënten met beginnende of recidiverende GCA geïncludeerd en ingedeeld bij één van vier behandelarmen. Het onderzoek bestond uit een 52 weken durende geblindeerde periode (deel 1), gevolgd door een open-label extensie van 104 weken (deel 2). Het doel van deel 2 was om de veiligheid op lange termijn en om het voortduren van de werkzaamheid na 52 weken RoActemra-behandeling te beschrijven, om de tijd tot relapse en benodigde RoActemra-behandeling na 52 weken te onderzoeken en om inzicht te krijgen in het mogelijke steroïdebesparende effect van RoActemra op de lange termijn.

Twee subcutane doses van RoActemra (elke week 162 mg en om de week 162 mg) werden vergeleken met twee verschillende placebogecontroleerde groepen, gerandomiseerd in een verhouding van 2:1:1:1.

Alle patiënten kregen een glucocorticoïden (prednison)-behandeling. Elke RoActemra-behandelgroep en één van de placebogroepen kregen een vooraf vastgestelde afbouwende prednisonbehandeling gedurende 26 weken, terwijl de tweede placebogroep een vooraf vastgestelde afbouwende

prednisonbehandeling gedurende 52 weken kreeg, opgezet als meer in lijn met de standaardbehandeling.

De duur van de glucocorticoïdenbehandeling gedurende screening en voordat RoActemra (of placebo) werd gestart, was vergelijkbaar voor alle 4 de behandelgroepen (zie tabel 3).

Tabel 3. Duur van corticosteroïdebehandeling gedurende screening in onderzoek WA28119

| | Placebo + 26 weken afbouwend prednison N = 50 | Placebo + 52 weken afbouwend prednison N = 51 | RoActemra 162 mg s.c. wekelijks + 26 weken afbouwend prednison N = 100 | RoActemra 162 mg s.c om de week + 26 weken afbouwend prednison N = 49 |
|-----------------|---|---|--|---|
| Duur (dagen) | | | | |
| Gemiddelde (SD) | 35,7 (11,5) | 36,3 (12,5) | 35,6 (13,2) | 37,4 (14,4) |
| Mediaan | 42,0 | 41,0 | 41,0 | 42,0 |
| Min - Max | 6 - 63 | 12 - 82 | 1 - 87 | 9 - 87 |

Het primaire werkzaamheidseindpunt beoordeeld aan de hand van het deel van de patiënten dat een blijvende remissie zonder steroïden in week 52 bereikte met RoActemra plus in 26 weken afbouwende prednisonbehandeling vergeleken met placebo plus in 52 weken afbouwende prednisonbehandeling, werd behaald (zie tabel 4).

Het belangrijke secundaire werkzaamheidseindpunt, ook gebaseerd op het deel van de patiënten dat een blijvende remissie in week 52 bereikte, waarbij tocilizumab plus in 26 weken afbouwende prednisonbehandeling werd vergeleken met placebo plus in 52 weken afbouwende prednisonbehandeling, werd ook behaald (zie tabel 4).

Een statistisch significant superioriteitseffect werd waargenomen voor RoActemra ten opzichte van placebo door het bereiken van blijvende remissie zonder steroïden in week 52 met RoActemra plus in 26 weken afbouwende prednisonbehandeling vergeleken met placebo plus in 26 weken afbouwende prednisonbehandeling en placebo plus in 52 weken afbouwende prednisonbehandeling.

Het percentage van de patiënten dat blijvende remissie in week 52 bereikte, is weergegeven in tabel 4.

Secundaire eindpunten

De beoordeling van tijd tot eerste GCA 'flare' liet een significant lager risico op een 'flare' zien voor de wekelijks met RoActemra subcutaan behandelde groep vergeleken met de groepen met placebo plus in 26 of 52 weken afbouwende prednisonbehandeling, en voor de om de week met RoActemra subcutaan behandelde groep vergeleken met de placebo plus in 26 weken afbouwende prednisonbehandelgroep (bij vergelijking met 0,01 significantieniveau). Bij patiënten die het onderzoek begonnen met terugkerende GCA alsmede bij patiënten met beginnende ziekte liet de groep met wekelijks RoActemra subcutane behandeling ook een klinisch relevante daling van het risico op 'flares' zien vergeleken met placebo plus in 26 weken afbouwende prednisonbehandeling (zie tabel 4).

Cumulatieve glucocorticoïdenosis

De cumulatieve prednisonosis op week 52 was significant lager in de twee RoActemra-dosisgroepen vergeleken met de twee placebogroepen (zie tabel 4). In een losstaande analyse bij patiënten die 'escape' prednison ontvingen om GCA 'flares' te behandelen gedurende de eerste 52 weken, varieerde de cumulatieve prednisonosis sterk. De mediane doses voor 'escape' patiënten in de groep met wekelijks en om de week RoActemra waren respectievelijk 3129,75 mg en 3847 mg. Beide aanzienlijk lager dan in de placebogroep plus in 26 weken en de placebogroep plus in 52 weken afbouwende prednisonbehandeling, respectievelijk 4023,5 mg en 5389,5 mg.

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten van onderzoek WA28119

| | Placebo + 26 weken afbouwend prednison N = 50 | Placebo + 52 weken afbouwend prednison N = 51 | RoActemra wekelijks 162 mg s.c. + 26 weken afbouwend prednison N = 100 | RoActemra om de week 162 mg s.c. + 26 weken afbouwend prednison N = 49 |
|--|---|---|---|--|
| Primair eindpunt | | | | |
| ****Blijvende remissie (tocilizumabgroepen versus placebo+26) | | | | |
| Responders in week 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Ongecorrigeerd verschil in proporties (99,5%-BI) | N/A | N/A | 42%* (18,00 ; 66,00) | 39,06%* (12,46 ; 65,66) |
| Belangrijk secundair eindpunt | | | | |
| Blijvende remissie (tocilizumabgroepen versus placebo+52) | | | | |
| Responders in week 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Ongecorrigeerd verschil in proporties (99,5%-BI) | N/A | N/A | 38,35%* (17,89 ; 58,81) | 35,41%** (10,41 ; 60,41) |
| Overige secundaire eindpunten | | | | |
| Tijd tot eerste GCA 'flare ¹ ' (tocilizumabgroepen versus placebo+26) HR (99%-BI) | N/A | N/A | 0,23* (0,11 ; 0,46) | 0,28** (0,12;;0,66) |
| Tijd tot eerste GCA 'flare ¹ ' (tocilizumabgroepen versus placebo +52) HR (99%-BI) | N/A | N/A | 0,39** (0,18 ; 0,82) | 0,48 (0,20 ; 1,16) |
| Tijd tot eerste GCA 'flare ¹ ' (recidiverende patiënten; tocilizumabgroepen versus placebo +26) HR (99%-BI) | N/A | N/A | 0,23*** (0,09 ; 0,61) | 0,42 (0,14 ; 1,28) |
| Tijd tot eerste GCA 'flare ¹ ' (recidiverende patiënten; tocilizumabgroepen versus placebo +52) HR (99%-BI) | N/A | N/A | 0,36 (0,13 ; 1,00) | 0,67 (0,21 ; 2,10) |
| Tijd tot eerste GCA 'flare ¹ ' (beginnende patiënten; tocilizumabgroepen versus placebo+26) HR (99%-BI) | N/A | N/A | 0,25*** (0,09 ; 0,70) | 0,20*** (0,05 ; 0,76) |
| Tijd tot eerste GCA 'flare ¹ ' (beginnende patiënten; tocilizumabgroepen versus placebo +52) HR (99%-BI) | N/A | N/A | 0,44 (0,14 ; 1,32) | 0,35 (0,09 ; 1,42) |
| Cumulatieve glucocorticoïdedosis (mg) | | | | |
| mediaan in week 52 (tocilizumabgroepen versus placebo+26 ²) | 3296,00 | N/A | 1862,00* | 1862,00* |
| mediaan in week 52 (tocilizumabgroepen versus placebo +52 ²) | N/A | 3817,50 | 1862,00* | 1862,00* |
| Verkennde eindpunten | | | | |
| Jaarlijkse voorkomen relapse, week 52 [§] | | | | |
| Gemiddelde (SD) | 1,74 (2,18) | 1,30 (1,84) | 0,41 (0,78) | 0,67 (1,10) |

* p < 0,0001

** p < 0,005 (drempelwaarde voor significantie van primaire en belangrijke secundaire testen van superioriteit)

*** Beschrijvende p-waarde < 0,005

****'Flare': terugkeren van GCA-klachten of verschijnselen en/of ESR >30 mm/uur - Verhoging van prednisondosis benodigd. Remissie: afwezigheid van 'flare' en normalisering van CRP. Aanhoudende remissie: remissie van week 12 tot week 52 - Patiënten moeten zich houden aan de in het protocol gedefinieerde afbouwende prednisonbehandeling

¹ analyse van de tijd (in dagen) tussen klinische remissie en eerste 'flare' van de ziekte

² p-waarden zijn vastgesteld met behulp van een Van Elteren-analyse voor non-parametrische gegevens

[§] statistische analyses niet uitgevoerd

N/A = Niet van toepassing ('not applicable')

HR = Hazard Ratio

BI = Betrouwbaarheidsinterval

Resultaten gerelateerd aan kwaliteit van leven

In onderzoek WA28119 waren de SF-36 resultaten verdeeld in fysieke en mentale component samenvattende scores (respectievelijk PCS en MCS). De gemiddelde verandering in PCS vanaf baseline tot week 52 was hoger (liet meer verbetering zien) in de groepen met wekelijkse en om de week behandeling met RoActemra subcutaan [respectievelijk 4,10 en 2,76] dan in de twee placebogroepen [placebo plus in 26 weken afbouwend: -0,28; placebo plus in 52 weken afbouwend: -1,49], hoewel alleen de vergelijking tussen de groep met wekelijks RoActemra plus in 26 weken afbouwende prednisonbehandeling en de placebogroep plus in 52 weken afbouwende prednisonbehandeling (5,59; 99%-BI: 8,6; 10,32) een statistisch significant verschil liet zien ($p=0,0024$). Voor MCS was de gemiddelde verandering vanaf baseline tot week 52 voor de groepen met wekelijkse en om de week behandeling met RoActemra [respectievelijk 7,28 en 6,12] hoger dan in de placebogroep plus in 52 weken afbouwende prednisonbehandeling [2,84] (hoewel de verschillen niet statistisch significant waren [wekelijks $p=0,0252$; om de week $p=0,1465$]) en was vergelijkbaar met de placebogroep plus in 26 weken afbouwende prednisonbehandeling [6,67].

De algemene waardering door de patiënt van de ziekteactiviteit werd beoordeeld op een 0-100 mm 'Visual Analogue Scale' (VAS). De gemiddelde verandering in algemene patiënten-VAS-waardering vanaf baseline tot week 52 was lager (liet meer verbetering zien) in de groepen met wekelijkse en om de week behandeling met RoActemra [respectievelijk -19,0 en -25,3] dan in beide placebogroepen [placebo plus in 26 weken afbouwend -3,4; placebo plus in 52 weken afbouwend -7,2], hoewel alleen de groep met om de week RoActemra plus in 26 weken afbouwende prednisonbehandeling vergeleken met placebo [placebo plus in 26 weken afbouwende prednisonbehandeling $p=0,0059$; placebo plus in 52 weken afbouwende prednisonbehandeling $p=0,0081$] een statistisch significant verschil liet zien.

De verandering in de waarden voor de FACIT-Fatigue-schaal van baseline tot week 52 werd berekend voor alle groepen. De gemiddelde [SD] veranderingswaarden waren als volgt: wekelijks RoActemra plus 26 weken 5,61 [10,115], om de week RoActemra plus 26 weken 1,18 [8,836], placebo plus 26 weken 0,26 [10,702], en placebo plus 52 weken -1,63 [6,753].

Verandering in EQ5D-waarden vanaf baseline tot week 52 waren: wekelijks RoActemra plus 26 weken 0,10 [0,198], om de week RoActemra plus 26 weken 0,05 [0,215], placebo plus 26 weken 0,07 [0,293], en placebo plus 52 weken -0,02 [0,159].

Hogere waarden betekenen verbetering voor zowel FACIT-Fatigue als EQ5D.

Intraveneus gebruik

RA

Klinische werkzaamheid

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 ≥ 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 RoActemra elke vier weken als monotherapie intraveneus toegediend. Bij studie II, III en V werd RoActemra elke vier weken intraveneus toegediend in combinatie met MTX vs placebo en MTX. In studie IV werd RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 8 mg/kg. Van de patiënten die de studie afmaakten en die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar placebo + MTX, kreeg 86% open-label RoActemra 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 RoActemra 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. RoActemra 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 RoActemra 8 mg/kg werden behandeld een statistisch significant hoger ACR20, -50 en -70-responspercentage na 6 maanden vergeleken met de controlegroep (tabel 5). In studie I werd superioriteit van RoActemra 8 mg/kg 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 respons waargenomen in de lopende open-label-extendiestudies I-V.

Bij de patiënten die met RoActemra 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 evaluatie van 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 behandeld met RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra 8 mg/kg plus DMARD vs de RoActemra 4 mg/kg plus DMARD behandelde groep ($p < 0,03$). Zo ook was het percentage de patiënten dat een DAS28-remissie (DAS28 < 2,6) bereikte significant hoger (respectievelijk 31% vs 16%) bij patiënten die met RoActemra 8 mg/kg plus DMARD waren behandeld ten opzichte van patiënten die met RoActemra 4 mg/kg plus DMARD waren behandeld ($p < 0,0001$).

Tabel 5. ACR-respons bij placebo-/MTX-/DMARD's-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 RoActemra 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 RoActemra vergeleken met de controlegroep (tabel 6).

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 RoActemra 8 mg/kg plus MTX waren gerandomiseerd ($p < 0,0001$) dan bij patiënten gerandomiseerd naar placebo plus MTX.

Tabel 6. Gemiddelde radiografische verandering in 52 weken in studie II

| | PBO + MTX (+TCZ vanaf week 24) N = 393 | TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398 |
|--------------------------|--|------------------------------|
| Total Sharp-Genant-score | 1,13 | 0,29* |
| Erosiescore | 0,71 | 0,17* |
| JSN-score | 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) ($p \leq 0,001$). 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 RoActemra 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 behandeld met RoActemra vergeleken met patiënten behandeld met DMARD's. Gedurende de open-label-periode van studie II bleef de verbetering van het lichamelijk functioneren tot wel 2 jaar gehandhaafd. Op week 52 was de gemiddelde verandering in HAQ-DI -0,58 in de groep met RoActemra 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 RoActemra 8 mg/kg plus MTX (-0,61) gehandhaafd.

Hemoglobinespiegels

Op week 24 is een statistisch significante verbetering van de hemoglobinespiegels waargenomen bij de RoActemra-groep 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 RoActemra 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 RoActemra-arm kregen elke 4 weken (q4w) een intraveneuze (i.v.) infusie met RoActemra (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 RoActemra 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 7).

Tabel 7: 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 | |
| Vershil in aangepast gemiddelde (95%-BI) | -1,5 (-1,8, -1,1) | | < 0,000 1 |
| Secundaire eindpunten - percentage responderende patiënten op week 24 ^(b) | | | |
| DAS28 < 2,6, n (%) | 17 (10,5) | 65 (39,9) | < 0,000 1 |
| DAS28 ≤ 3,2, n (%) | 32 (19,8) | 84 (51,5) | < 0,000 1 |
| 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 ziekte duur 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 (RoActemra 11,7% vs. adalimumab 9,9%). De soort bijwerkingen in de RoActemra-arm kwam overeen met het bekende veiligheidsprofiel van RoActemra en bijwerkingen werden gemeld met een vergelijkbare frequentie als in tabel 1. In de RoActemra-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 RoActemra vergeleken met adalimumab. Vier (2,5%) patiënten in de RoActemra-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 RoActemra-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 RoActemra-arm en 0,19 mmol/l (7 mg/dl) voor patiënten in de adalimumab-arm. De veiligheid die gezien werd in de RoActemra-arm kwam overeen met het bekende veiligheidsprofiel van RoActemra en er werden geen nieuwe of onverwachte bijwerkingen gezien (zie tabel 1).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van RoActemra wordt gekenmerkt door non-lineaire eliminatie, die een combinatie van lineaire klaring en Michaelis-Menten-eliminatie is. Het non-lineaire deel van de RoActemra-eliminatie leidt tot een verhoging van de blootstelling die meer dan dosisproportioneel is. De farmacokinetische parameters van RoActemra veranderen niet in de tijd. Omdat de totale klaring afhankelijk is van de serumconcentraties van RoActemra, is de halfwaardetijd van RoActemra ook concentratieafhankelijk en varieert deze afhankelijk van de serumconcentratiewaarden. De farmacokinetische populatieanalyse van alle tot nu toe geteste patiëntenpopulaties gaf aan dat er geen relatie is tussen schijnbare klaring en aanwezigheid van anti-geneesmiddelantilichamen.

RA

Intraveneus gebruik

De farmacokinetiek van RoActemra is bepaald middels een farmacokinetische populatieanalyse van een database met 3552 RA-patiënten die elke vier weken RoActemra 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 RoActemra 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 RoActemra elke vier weken: steady-state oppervlakte onder de curve (AUC) = 38000 ± 13000 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 RoActemra 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 RoActemra 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.z.w. 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 RoActemra-concentratie zodat een klinisch belangrijke toename in de werkzaamheid niet werd bewezen bij patiënten die met > 800 mg RoActemra werden behandeld. Daarom worden doses RoActemra 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 RoActemra een bifasische eliminatie vanuit de circulatie. De totale klaring van RoActemra 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 RoActemra-concentraties. Zodra de niet-lineaire klaringroute verzadigd is, bij hogere concentraties RoActemra, verloopt de klaring voornamelijk lineair.

De $t_{1/2}$ van RoActemra 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 RoActemra 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 verhouding met de dosering. 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.

Subcutaan gebruik

De farmacokinetiek van RoActemra is bepaald met behulp van een farmacokinetische populatieanalyse van een database die bestond uit 3552 RA-patiënten die gedurende 24 weken behandeld werden met een wekelijkse subcutane injectie van 162 mg, om de week een subcutane injectie van 162 mg of elke 4 weken een intraveneuze infusie van 4 of 8 mg/kg.

De farmacokinetische parameters van RoActemra veranderden niet in de tijd. Voor de wekelijkse 162 mg dosering waren de voorspelde gemiddelden (\pm SD) steady-state AUC_{1week}, C_{\min} en C_{\max} van RoActemra respectievelijk 7970 ± 3432 μ g•uur/ml, $43,0 \pm 19,8$ μ g/ml en $49,8 \pm 21,0$ μ g/ml. De

accumulatieverhoudingen voor de AUC, C_{\min} en C_{\max} waren respectievelijk 6,32, 6,30 en 5,27. Steady-state werd bereikt na 12 weken voor de AUC, C_{\min} en C_{\max} .

Voor de 162 mg dosering om de week waren de voorspelde gemiddelden (\pm SD) steady-state AUC_{2week}, C_{\min} en C_{\max} van RoActemra respectievelijk 3430 ± 2660 $\mu\text{g}\cdot\text{uur}/\text{ml}$, $5,7 \pm 6,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ en $13,2 \pm 8,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. De accumulatieverhoudingen voor de AUC, C_{\min} en C_{\max} waren respectievelijk 2,67, 6,02 en 2,12. Steady-state werd bereikt na 12 weken voor de AUC en C_{\min} , en na 10 weken voor C_{\max} .

Absorptie

Na subcutane toediening bij RA-patiënten was de tijd tot piek-serumconcentraties van RoActemra t_{\max} 2,8 dagen. De biologische beschikbaarheid van de subcutane formulering was 79%.

Eliminatie

Voor de subcutane toediening is de concentratieafhankelijke schijnbare $t_{1/2}$ tot 12 dagen voor de wekelijkse 162 mg en 5 dagen voor de 162 mg om de week voor patiënten met RA in steady-state.

sJIA

Subcutaan gebruik

De farmacokinetiek van RoActemra bij sJIA-patiënten is bepaald middels een farmacokinetische populatieanalyse met 140 patiënten, die werden behandeld met elke 2 weken 8 mg/kg intraveneus (patiënten die 30 kg of meer wogen), elke 2 weken 12 mg/kg intraveneus (patiënten die minder dan 30 kg wogen), elke week 162 mg subcutaan (patiënten die 30 kg of meer wogen), of elke 10 dagen of elke 2 weken 162 mg subcutaan (patiënten die minder dan 30 kg wogen).

Beperkte gegevens zijn beschikbaar over de blootstelling na subcutane toediening bij sJIA-patiënten onder de 2 jaar die minder dan 10 kg wegen.

Patiënten met sJIA moeten minstens 10 kg wegen als ze RoActemra subcutaan krijgen (zie rubriek 4.2).

Tabel 8. Voorspelde gemiddelde \pm SD PK-parameters bij steady-state na s.c. toediening bij sJIA

| RoActemra PK-parameter | 162 mg QW ≥ 30 kg | 162 mg Q2W Minder dan 30 kg |
|---|---------------------------|--------------------------------|
| C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | $99,8 \pm 46,2$ | $134 \pm 58,6$ |
| C_{\min} ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | $79,2 \pm 35,6$ | $65,9 \pm 31,3$ |
| $C_{\text{gemiddelde}}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | $91,3 \pm 40,4$ | $101 \pm 43,2$ |
| Accumulatie C_{\max} | 3,66 | 1,88 |
| Accumulatie C_{\min} | 4,39 | 3,21 |
| Accumulatie $C_{\text{gemiddelde}}$ of AUC _{τ} * | 4,28 | 2,27 |

* τ = 1 of 2 weken voor de 2 subcutane regimes

Na subcutane toediening was ongeveer 90% van de steady-state bereikt na 12 weken voor zowel het QW als het Q2W 162 mg-regime.

Absorptie

Na subcutane toediening bij sJIA-patiënten was de absorptiehalfwaardetijd rond de 2 dagen en de biologische beschikbaarheid van de subcutane formulering bij sJIA-patiënten was 95%.

Distributie

Bij pediatrische patiënten met sJIA was het centrale verdelingsvolume 1,87 l en het perifere verdelingsvolume 2,14 l, resulterend in een steady-state verdelingsvolume van 4,01 l.

Eliminatie

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 5,7 ml/uur bij pediatrische patiënten met sJIA. Bij sJIA-patiënten is na subcutane toediening de effectieve $t_{1/2}$ van RoActemra maximaal 14 dagen voor zowel het QW als het Q2W subcutane 162 mg-regime gedurende een doseringsinterval bij steady-state.

pJIA

Subcutaan gebruik

De farmacokinetiek van RoActemra bij pJIA-patiënten is bepaald middels een farmacokinetische populatieanalyse met 237 patiënten die werden behandeld met elke 4 weken 8 mg/kg intraveneus (patiënten die 30 kg of meer wogen), elke 4 weken 10 mg/kg intraveneus (patiënten die minder dan 30 kg wogen), elke 2 weken 162 mg subcutaan (patiënten die 30 kg of meer wogen), of elke 3 weken 162 mg subcutaan (patiënten die minder dan 30 kg wogen).

Tabel 9. Voorspelde gemiddelde \pm SD PK-parameters bij steady-state na s.c. toediening bij pJIA

| RoActemra PK-parameter | 162 mg Q2W | 162 mg Q3W |
|--|-----------------|-----------------|
| | ≥ 30 kg | < 30 kg |
| C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | 29,4 \pm 13,5 | 75,5 \pm 24,1 |
| C_{min} ($\mu\text{g/ml}$) | 11,8 \pm 7,08 | 18,4 \pm 12,9 |
| $C_{gemiddelde}$ ($\mu\text{g/ml}$) | 21,7 \pm 10,4 | 45,5 \pm 19,8 |
| Accumulatie C_{max} | 1,72 | 1,32 |
| Accumulatie C_{min} | 3,58 | 2,08 |
| Accumulatie $C_{gemiddelde}$ of AUC_{τ} * | 2,04 | 1,46 |

* τ = 2 of 3 weken voor de 2 subcutane regimes

Na intraveneuze toediening was ongeveer 90% van de steady-state bereikt na 12 weken voor de dosering van 10 mg/kg (gewicht minder dan 30 kg) en na 16 weken voor de dosering van 8 mg/kg (gewicht 30 kg of meer). Na subcutane toediening was ongeveer 90% van de steady-state bereikt na 12 weken voor zowel het Q2W als het Q3W subcutane 162 mg-regime.

Absorptie

Na subcutane toediening bij pJIA-patiënten was de absorptiehalfwaardetijd rond de 2 dagen en de biologische beschikbaarheid van de subcutane formulering bij pJIA-patiënten was 96%.

Distributie

Bij pediatrische patiënten met pJIA was het centrale verdelingsvolume 1,97 l en het perifere verdelingsvolume 2,03 l, resulterend in een steady-state verdelingsvolume van 4,0 l.

Eliminatie

Bij pJIA-patiënten liet farmacokinetische populatieanalyse zien dat lichaamsgrootte impact heeft op de lineaire klaring, daarom moet rekening worden gehouden met de dosering op basis van lichaamsgewicht (zie tabel 9).

Na subcutane toediening bij pJIA-patiënten is de effectieve $t_{1/2}$ van RoActemra tot 10 dagen voor patiënten die minder dan 30 kg wegen (162 mg subcutaan Q3W regime) en tot 7 dagen voor patiënten die 30 kg of meer wegen (162 mg subcutaan Q2W regime) gedurende een doseringsinterval in steady-state. 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 6,25 ml/uur. De concentratieafhankelijke niet-lineaire klaring speelt een

belangrijke rol bij lagere tocilizumab-concentraties. Zodra de niet-lineaire klaringsroute verzadigd is, bij hogere concentraties tocilizumab, verloopt de klaring voornamelijk lineair.

GCA

Subcutaan gebruik

De PK van RoActemra bij GCA-patiënten werd bepaald met behulp van een PK-populatiemodel van een analysedataset bestaande uit 149 GCA-patiënten die wekelijks met 162 mg subcutaan RoActemra of om de week met 162 mg subcutaan RoActemra behandeld werden. Het ontwikkelingsmodel had dezelfde structuur als het PK-populatiemodel dat eerder gemaakt was gebaseerd op de data van RA-patiënten (zie tabel 10).

Tabel 10. Voorspelde gemiddelde \pm SD PK-parameters bij steady-state na subcutane toediening bij GCA

| Tocilizumab PK-Parameter | Subcutaan | |
|--|-------------------|------------------|
| | 162 mg om de week | 162 mg wekelijks |
| C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | 19,3 \pm 12,8 | 73 \pm 30,4 |
| C_{dal} ($\mu\text{g/ml}$) | 11,1 \pm 10,3 | 68,1 \pm 29,5 |
| $C_{gemiddelde}$ ($\mu\text{g/ml}$) | 16,2 \pm 11,8 | 71,3 \pm 30,1 |
| Accumulatie C_{max} | 2,18 | 8,88 |
| Accumulatie C_{dal} | 5,61 | 9,59 |
| Accumulatie $C_{gemiddelde}$ of AUC_{τ}^* | 2,81 | 10,91 |

* τ = 1 of 2 weken voor de twee subcutane doseringsregimes

Het steady-state profiel na de wekelijkse dosis RoActemra was vrijwel vlak, met erg kleine schommelingen tussen de dal- en piekwaarden, terwijl er substantiële schommelingen waren voor de om de week toegediende dosis RoActemra. Ongeveer 90% van de steady-state (AUC_{τ}) was in week 14 bereikt voor de groep met toediening om de week en in week 17 voor de groep met een wekelijkse dosis.

Gebaseerd op de huidige PK-karakterisatie waren de RoActemra dal-concentraties bij steady-state 50% hoger in deze populatie ten opzichte van de gemiddelde concentraties in een grote dataset van de RA-populatie. Deze verschillen treden op om onbekende redenen. PK-verschillen gingen niet gepaard met duidelijke verschillen in PD-parameters waardoor de klinische relevantie niet bekend is.

Bij GCA-patiënten werd een hogere blootstelling waargenomen bij patiënten met een lager lichaamsgewicht. Voor het wekelijkse 162 mg doseringsregime was de steady-state C_{avg} 51% hoger bij patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 60 kg vergeleken met patiënten die tussen de 60 kg en 100 kg wogen. Voor het om de week 162 mg doseringsregime was de steady-state C_{avg} 129% hoger bij patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 60 kg vergeleken met patiënten die tussen de 60 kg en 100 kg wogen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor patiënten die meer dan 100 kg wogen ($n = 7$).

Absorptie

Na subcutane toediening bij GCA-patiënten was de absorptie $t_{1/2}$ ongeveer 4 dagen. De biologische beschikbaarheid van de subcutane formulering was 0,8. De mediane waarden van T_{max} waren 3 dagen na de wekelijkse RoActemra-dosis en 4,5 dagen na de om de week tocilizumab-dosis.

Distributie

Bij GCA-patiënten was het centrale verdelingsvolume 4,09 l, het perifere verdelingsvolume 3,37 l, resulterend in een distributievolume bij steady-state van 7,46 l.

Eliminatie

De totale klaring van RoActemra was concentratie-afhankelijk en is de som van de lineaire klaring en de non-lineaire klaring. De lineaire klaring is geschat als parameter in de farmacokinetische populatieanalyse en was 6,7 ml/uur bij GCA-patiënten.

De effectieve $t_{1/2}$ van RoActemra bij GCA-patiënten bij steady-state varieerde tussen 18,3 en 18,9 dagen voor het schema met wekelijkse toediening van 162 mg en tussen 4,2 en 7,9 dagen voor het schema met om de week toediening van 162 mg. Bij de hoge serumconcentraties, waarbij de totale klaring van RoActemra voornamelijk lineair is, werd een effectieve $t_{1/2}$ geschat van ongeveer 32 dagen afgeleid van de geschatte populatieparameters.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie: Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd naar de effecten van verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van RoActemra. De meeste patiënten in de RA- en GCA-onderzoeken farmacokinetische populatieanalyse hadden een normale nierfunctie of een licht verminderde nierfunctie. Een licht verminderde nierfunctie (geschatte creatinineklaring op basis van Cockcroft-Gault formule) had geen invloed op de farmacokinetiek van RoActemra.

Ongeveer één derde van de patiënten in het GCA-onderzoek had een matig verminderde nierfunctie bij baseline (geschatte creatinineklaring van 30-59 ml/min). Er werd geen effect op RoActemra-blootstelling waargenomen voor deze patiënten.

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie.

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

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

Resultaten van de farmacokinetische populatieanalyse bij sJIA- en pJIA-patiënten hebben bevestigd dat lichaamsgrootte de enige covariant is met een waarneembare invloed op de farmacokinetiek van RoActemra waaronder eliminatie en absorptie, daarom moet rekening worden gehouden met de dosering op basis van lichaamsgewicht (zie tabel 8 en 9).

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 RoActemra. Bovendien zijn proliferatieve laesies niet waargenomen gedurende een 6 maanden chronische toxiciteitsstudie in cynomolgus-apen 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-apen niet waargenomen en de reproductieve prestatie van IL-6-deficiënte muizen was niet veranderd. RoActemra toegediend aan cynomolgus-apen tijdens de vroege fase van de dracht had geen directe of indirecte schadelijke invloed op de zwangerschap of embryo-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 50 mg/kg/dag hoge-dosisgroep 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, kan de rol van RoActemra 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.

Het niet-klinische veiligheidsprofiel van RoActemra bij cynomolgusapen lijkt niet te wijzen op een verschil tussen intraveneuze en subcutane toedieningswegen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidine monohydrochloride monohydraat
L-arginine/L-arginine hydrochloride
L-methionine
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet invriezen. Eenmaal uit de koelkast gehaald, kan de voorgevulde pen tot 2 weken beneden 30°C worden bewaard.

Bewaar de voorgevulde pen in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,9 ml oplossing in een voorgevulde spuit (type I-glas) met een afgeschermd naald, bevattende 162 mg RoActemra in een voorgevulde pen. De spuit wordt afgesloten door een naaldkap (elastomeer-afsluiting met een polypropyleen-omhulsel) en een zuigerstopper (butylrubber met een fluorhars-coating).

Verpakkingsgrootte van 4 voorgevulde pennen en multiverpakking met 12 (3 verpakkingen van 4) voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

RoActemra wordt geleverd in een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik. Nadat de voorgevulde pen uit de koelkast is gehaald, moet deze op kamertemperatuur (18°C tot 28°C) komen door gedurende 45 minuten te wachten voordat RoActemra wordt geïnjecteerd. De pen mag niet geschud worden. Na het verwijderen van de dop moet de injectie binnen 3 minuten worden gestart om te voorkomen dat het geneesmiddel uitdroogt waardoor de naald blokkeert. Als de voorgevulde pen niet binnen 3 minuten

na het verwijderen van de dop wordt gebruikt, dan moet deze worden weggegooid in een niet-doorprikbare bak en moet er een nieuwe voorgevulde pen worden gebruikt.

Als de paarse indicator niet beweegt nadat de activeerknop is ingedrukt, dan moet de voorgevulde pen weggegooid worden in een niet-doorprikbare bak. Probeer de voorgevulde pen **niet** nogmaals te gebruiken. Injecteer niet opnieuw met een andere voorgevulde pen. Neem contact op met uw zorgverlener voor hulp.

Gebruik dit geneesmiddel niet als deze ondoorzichtig is of deeltjes bevat, als deze een andere kleur heeft dan kleurloos tot lichtgeel, of als enig onderdeel van de voorgevulde pen beschadigd lijkt.

Uitgebreide instructies voor de toediening van RoActemra in een voorgevulde pen worden gegeven in de bijsluiter.

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/1/08/492/009
EU/1/08/492/010

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

22 april 2022

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