

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RoActemra, 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml concentraat bevat 20 mg tocilizumab

Elke 4 ml injectieflacon bevat 80 mg tocilizumab (20 mg/ml).
Elke 10 ml injectieflacon bevat 200 mg tocilizumab (20 mg/ml).
Elke 20 ml injectieflacon bevat 400 mg tocilizumab (20 mg/ml).

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

Hulpstoffen met bekend effect

Elke 80 mg injectieflacon bevat 0,10 mmol (2,21 mg) natrium en 2 mg (0,5 mg/ml) polysorbaat 80.
Elke 200 mg injectieflacon bevat 0,20 mmol (4,43 mg) natrium en 5 mg (0,5 mg/ml) polysorbaat 80.
Elke 400 mg injectieflacon bevat 0,39 mmol (8,85 mg) natrium en 10 mg (0,5 mg/ml) polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Helder tot bijna doorschijnende, kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH van 6,3 – 6,7 en een osmolaliteit van 172 – 229 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis (RA)

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

- de behandeling van ernstige, actieve en progressieve 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 lichamelijke functioneren.

Coronavirusziekte 2019 (COVID-19)

RoActemra is geïndiceerd voor de behandeling van COVID-19 bij volwassenen die systemische corticosteroïden krijgen en die aanvullende zuurstof of mechanische beademing nodig hebben.

Systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA)

RoActemra is geïndiceerd voor de behandeling van actieve sJIA bij patiënten van 2 jaar en ouder met een ontoereikende respons op eerdere behandeling met niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's) en systemische corticosteroïden. 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.

Juveniele idiopathische polyartritis (pJIA)

RoActemra is, in combinatie met MTX, geïndiceerd voor de behandeling van pJIA (reumafactor positief of negatief en uitgebreide oligoartritis) bij patiënten van 2 jaar en ouder met een ontoereikende respons op eerdere behandeling met MTX. RoActemra kan als monotherapie worden gegeven in geval van onverdraagbaarheid van MTX of wanneer continuering van behandeling met MTX niet geschikt is.

Cytokine-release syndrome (CRS)

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met RoActemra moet worden geïnitieerd door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ervaring hebben met de diagnose en behandeling van RA, COVID-19, sJIA, pJIA of CRS.

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

Dosering

RA-patiënten

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

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

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

Dosisaanpassingen als gevolg van laboratoriumafwijkingen (zie rubriek 4.4)

- Leverenzymafwijkingen

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

- Laag absoluut aantal neutrofielen (ANC)

Bij patiënten die niet eerder met tocilizumab 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 × $10^9/l$)	Actie
ANC > 1	Handhaaf de dosering.
ANC 0,5 tot 1	Onderbreek de behandeling met tocilizumab. Wanneer het ANC toeneemt tot > $1 \times 10^9/l$; hervat de behandeling met een dosering van 4 mg/kg en verhoog tot 8 mg/kg, indien klinisch verantwoord.
ANC < 0,5	Staak de behandeling.

- Laag aantal trombocyten

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

COVID-19-patiënten

De aanbevolen dosering voor de behandeling van COVID-19 is 8 mg/kg lichaamsgewicht gegeven als één intraveneuze infusie gedurende 60 minuten, bij patiënten die systemische corticosteroïden krijgen en die aanvullende zuurstof of mechanische beademing nodig hebben (zie rubriek 5.1). Als de klinische klachten of verschijnselen erger worden of niet verbeteren na de eerste dosis, mag één extra infusie tocilizumab 8 mg/kg worden toegediend. Het interval tussen de twee infusies moet ten minste 8 uur zijn.

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

Toediening van tocilizumab wordt niet aanbevolen bij patiënten met COVID-19 bij wie sprake is van een van de volgende laboratoriumafwijkingen:

Type laboratoriumonderzoek	Laboratoriumwaarde	Actie
Leverenzymen	$>_{10} \times \text{ULN}$	Toediening van tocilizumab wordt niet aanbevolen
Absoluut aantal neutrofielen	$< 1 \times 10^9/l$	
Aantal trombocyten	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

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

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

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

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

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 verminderde nierfunctie. Tocilizumab is niet onderzocht bij patiënten met matig tot ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2). Bij deze patiënten moet de nierfunctie nauwlettend worden gecontroleerd.

Verminderde leverfunctie

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

Pediatrische populatie

sJIA-patiënten

De aanbevolen dosering voor patiënten ouder dan 2 jaar is 8 mg/kg eenmaal per 2 weken bij patiënten die 30 kg of meer wegen, of 12 mg/kg eenmaal per 2 weken bij patiënten die minder dan 30 kg wegen. De dosis moet berekend worden op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt bij elke toediening. Een wijziging in de dosis dient alleen gebaseerd te zijn op een consistente verandering in het lichaamsgewicht van de patiënt in de tijd.

De veiligheid en werkzaamheid van intraveneus tocilizumab bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

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

- Leverenzymafwijkingen

Laboratoriumwaarde	Actie
> 1 tot $3 \times \text{ULN}$	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen. Bij aanhoudende stijging binnen dit bereik, onderbreek de behandeling met tocilizumab totdat de ALAT/ASAT zijn genormaliseerd.
$>3 \times \text{ULN}$ tot $5 \times \text{ULN}$	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen. Onderbreek de behandeling met tocilizumab tot $< 3 \times \text{ULN}$ en volg de aanbevelingen hierboven voor > 1 tot $3 \times \text{ULN}$.
$> 5 \times \text{ULN}$	Stak de behandeling met tocilizumab. De beslissing om te stoppen met de behandeling bij sJIA vanwege een afwijking in het laboratoriumonderzoek moet gebaseerd zijn op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

- Laag absoluut aantal neutrofielen (ANC)

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

- Laag aantal trombocyten

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

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

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

pJIA-patiënten

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

De veiligheid en werkzaamheid van intraveneus tocilizumab bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

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

- Leverenzymafwijkingen

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

- Laag absoluut aantal neutrofielen (ANC)

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

- Laag aantal trombocytten

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

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

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

CRS

Tocilizumab kan bij pediatrie patiënten (2 jaar en ouder) worden gebruikt in dezelfde dosering als bij volwassenen bij CRS. Zie rubriek 4.2 'Dosering en wijze van toediening', subrubriek *Cytokine Release Syndrome* (CRS) (volwassenen en pediatrie patiënten).

Wijze van toediening

Na verdunning dient dit geneesmiddel als intraveneuze infusie te worden toegediend gedurende 1 uur. Wanneer klachten en symptomen van een infusiegerelateerde reactie optreden, moet de infusie vertraagd of gestopt worden en moet onmiddellijk passende medicatie/ondersteunende zorg worden gegeven (zie rubriek 4.4).

RA-, sJIA-, pJIA-, CRS- en COVID-19-patiënten ≥ 30 kg

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

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

sJIA-, pJIA- en CRS-patiënten < 30 kg

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

Actieve, ernstige infecties met uitzondering van COVID-19 (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

RA, pJIA en sJIA patiënten

Infecties

Ernstige en soms fatale infecties zijn gemeld bij patiënten die immunosuppressiva kregen, waaronder tocilizumab (zie rubriek 4.8). Behandeling mag niet worden gestart bij patiënten met actieve infecties (zie rubriek 4.3). Indien de patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, moet de behandeling met tocilizumab 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 dit geneesmiddel 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 biologicals worden behandeld omdat klachten en symptomen van een acute ontsteking kunnen afnemen in associatie met de onderdrukking van de acutefase-reactie. Er moet rekening worden gehouden met de invloed van tocilizumab op C-reactieve proteïne (CRP), neutrofielen en klachten en symptomen van infecties wanneer een patiënt wordt beoordeeld op een potentiële infectie. Patiënten (waaronder jonge kinderen met sJIA of pJIA die misschien minder goed in staat zijn om hun symptomen aan te geven) en ouders/voogden van sJIA- en pJIA-patiënten, moeten worden geïnstrueerd om hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg onmiddellijk te waarschuwen bij het optreden van symptomen die wijzen op het ontstaan van een infectie, zodat de patiënt verzekerd is van een snelle evaluatie en passende behandeling.

Tuberculose (TB)

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

Patiënten moeten geïnstrueerd worden om medisch advies te vragen als gedurende of na de behandeling met dit geneesmiddel 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 onderzoeken met tocilizumab werden patiënten die bij de screening positief waren voor hepatitis, geëxcludeerd.

Complicaties van diverticulitis

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

Overgevoeligheidsreacties

Er zijn ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, gemeld die worden geassocieerd met de infusie van tocilizumab (zie rubriek 4.8). Dergelijke reacties kunnen ernstiger en mogelijk fataal zijn bij patiënten die tijdens eerdere infusies overgevoeligheidsreacties hebben ervaren, zelfs als ze premedicatie met steroïden en antihistaminica hebben ontvangen. Voor het geval van een anafylactische reactie tijdens de behandeling, moet

adequate behandeling voor direct gebruik beschikbaar te zijn. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige overgevoeligheidsreactie/ ernstige infusiegerelateerde reactie optreedt, moet de toediening van tocilizumab onmiddellijk worden gestopt en moet de behandeling permanent gestaakt worden.

Actieve leveraandoening en verminderde leverfunctie

Behandeling met tocilizumab, 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 tocilizumab (zie rubriek 4.8). Een toename in frequentie van deze stijgingen werd waargenomen wanneer een potentieel hepatotoxisch geneesmiddel (bijv. MTX) in combinatie met tocilizumab 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 tocilizumab (zie rubriek 4.8). Ernstige leverschade trad op tussen de 2 weken tot meer dan 5 jaar na het starten van de behandeling. Gevallen van acuut leverfalen zijn gemeld waarbij een levertransplantatie nodig was. Adviseer patiënten onmiddellijk medische hulp te zoeken bij verschijnselen van leverschade.

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

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

Hematologische afwijkingen

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

Bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met tocilizumab, wordt het starten van de behandeling bij patiënten met een absoluut aantal neutrofielen (ANC) lager dan $2 \times 10^9/\text{l}$ niet aanbevolen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer behandeling wordt overwogen bij patiënten met een laag aantal trombocyten (d.w.z. trombocyten $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$). Bij patiënten met RA, pJIA en sJIA die een ANC van $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ of een aantal trombocyten van $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ ontwikkelen, wordt het voortzetten van de behandeling niet aanbevolen.

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

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

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

Lipideparameters

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

De lipideparameters moeten bij RA-, pJIA- en sJIA-patiënten 4 tot 8 weken na de start van de therapie 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 tocilizumab 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. Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar om de potentiële incidentie van maligniteiten als gevolg van blootstelling aan tocilizumab te bepalen. Langetermijnveiligheidsbeoordelingen zijn nog gaande.

Vaccinaties

Levende en levend verzwakte vaccins mogen niet gelijktijdig met dit geneesmiddel gegeven worden omdat de klinische veiligheid hiervan niet is vastgesteld. In een gerandomiseerd open-label onderzoek vertoonden volwassen RA-patiënten, behandeld met tocilizumab 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 pJIA- en sJIA-patiënten, aanbevolen om te voldoen aan alle immunisaties volgens de huidige immunisatierichtlijnen alvorens te starten met de behandeling. De tijd tussen levende vaccinaties en het starten van de behandeling 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 tocilizumab in combinatie met TNF-antagonisten of andere biologicals bij behandeling van RA-, pJIA- of sJIA-patiënten. Combinatietherapie van dit geneesmiddel met andere biologicals wordt niet aanbevolen.

COVID-19-patiënten

- De werkzaamheid van dit geneesmiddel is niet vastgesteld voor de behandeling van COVID-19-patiënten die geen verhoogde CRP-waarden hebben, zie rubriek 5.1.

- Dit geneesmiddel moet niet worden toegediend aan COVID-19-patiënten die geen systemische corticosteroïden krijgen, omdat een toename van overlijden in deze subgroep niet kan worden uitgesloten, zie rubriek 5.1.

Infecties

Aan patiënten met COVID-19 mag dit geneesmiddel niet worden toegediend als patiënten een andere gelijktijdige actieve, ernstige infectie hebben. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de nodige voorzichtigheid betrachten wanneer wordt overwogen om tocilizumab 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).

Levertoxiciteit

Patiënten die met COVID-19 in het ziekenhuis zijn opgenomen, hebben mogelijk verhoogde ALAT- of ASAT-waarden. Multiorgaanfalen, met betrokkenheid van de lever, is een bekende complicatie van ernstige COVID-19. Bij de beslissing om tocilizumab toe te dienen moet het mogelijke voordeel van de behandeling van COVID-19 worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van een acute behandeling met tocilizumab. Bij COVID-19-patiënten met verhoogde ALAT- of ASAT-waarden boven $10 \times \text{ULN}$, wordt de toediening van tocilizumab niet aanbevolen. De ALAT-/ASAT-waarden van COVID-19-patiënten moeten worden gecontroleerd conform de huidige reguliere klinische praktijk.

Hematologische afwijkingen

Het wordt niet aanbevolen de behandeling toe te dienen aan patiënten met COVID-19 die een $\text{ANC} < 1 \times 10^9/\text{l}$ of een aantal trombocyten van $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ ontwikkelen. Neutrofielen en trombocyten moeten worden gecontroleerd conform de huidige reguliere medische zorg, zie rubriek 4.2.

Pediatrische patiënten

sJIA-patiënten

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.

Natrium

Na verdunning met 0,9% natriumchloride oplossing, bevat dit geneesmiddel 230,6 mg natrium bij een maximale dosering van 800 mg, overeenkomend met 11,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Polysorbaat 80 (E 433)

Dit geneesmiddel bevat 2 mg polysorbaat 80 in elke 80 mg injectieflacon, 5 mg polysorbaat 80 in elke 200 mg injectieflacon en 10 mg polysorbaat 80 in elke 400 mg injectieflacon, overeenkomend met een concentratie van 0,5 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Er moet rekening worden gehouden met bekende allergieën van de patiënt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

Farmacokinetische populatieanalyses tonen geen invloed aan van MTX, NSAID's of corticosteroïden op de tocilizumabklaring.

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

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

RA, sJIA, pJIA en CRS

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn infecties van de bovenste luchtwegen, nasofaryngitis, hoofdpijn, hypertensie en een verhoogde ALAT-spiegel.

De meest ernstige bijwerkingen zijn ernstige infecties, complicaties van diverticulitis en overgevoeligheidsreacties.

COVID-19

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn een stijging van de levertransaminasen, constipatie en een urineweginfectie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken en/of spontane meldingen na het op de markt brengen van tocilizumab en meldingen uit de literatuur en niet-interventionele onderzoeksprogramma's zijn weergegeven in tabel 1 en tabel 2 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

RA-patiënten

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

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentiegroepen en voorkeurstermen				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste-luchtweginfecties	Cellulitis, Pneumonie, Orale herpes simplex, Herpes zoster	Diverticulitis		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Leukopenie, Neutropenie, Hypofibrinogemie			
Immuunsysteemaandoeningen				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			
Maagdarmstelselaandoeningen		Buikpijn, Ulceraties van de mond, Gastritis	Stomatitis, Maagulcus		
Lever- en galaandoeningen				Geneesmiddelgeïnduceerde leverschade, Hepatitis, Geelzucht.	Leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, Pruritus, Urticaria		Stevens-Johnson-syndroom ³	
Nier- en urinewegaandoeningen			Nefrolithiase		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Perifeer oedeem, Overgevoelighedsreactie			
Onderzoeken		Stijging levertransaminasen, Gewichtstoename, Stijging totaal bilirubine*			

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

¹ Zie rubriek 4.3

² Zie rubriek 4.4

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

Patiënten met COVID-19

De veiligheidsevaluatie van dit geneesmiddel bij COVID-19 was gebaseerd op 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (onderzoeken ML42528, WA42380 en WA42511). Tijdens deze onderzoeken werden in totaal 974 patiënten blootgesteld aan tocilizumab. De verzameling van veiligheidsgegevens uit RECOVERY was beperkt en wordt hier niet weergegeven.

De volgende bijwerkingen naar MedDRA-systeem/orgaanklasse in tabel 2 zijn toegekend op basis van bijwerkingen die voorkwamen bij ten minste 3% van de patiënten die zijn behandeld met tocilizumab en die vaker voorkwamen dan bij patiënten die placebo kregen in de gepoolde, op veiligheid evalueerbare populatie uit de klinische onderzoeken ML42528, WA42380 en WA42511.

Tabel 2: Lijst van bijwerkingen¹ die zijn vastgesteld op basis van de gepoolde, op veiligheid evalueerbare populatie van de klinische onderzoeken naar tocilizumab bij patiënten met COVID-19²

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentiegroepen en voorkeurstermen
	Vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Angst, Insomnia
Bloedvataandoeningen	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Constipatie, Diarree, Misselijkheid
Lever- en galaandoeningen	Stijging van de levertransaminasen

¹ Patiënten tellen één keer voor elke categorie, onafhankelijk van het aantal bijwerkingen

² Inclusief toegekende bijwerkingen die zijn gemeld in onderzoeken WA42511, WA42380 en ML42528

sJIA- en pJIA-patiënten

Bijwerkingen bij sJIA- en pJIA-patiënten die behandeld werden met tocilizumab worden weergegeven in tabel 3 en zijn ingedeeld naar MedDRA-systeem/orgaanklasse. De bijbehorende frequentie categorie is voor iedere bijwerking gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) of soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabel 3. Bijwerkingen die optraden in klinische onderzoeken bij patiënten met sJIA of pJIA tijdens het gebruik van tocilizumab als monotherapie of in combinatie met MTX

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

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

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

RA patiënten

Infecties

In de 6 maanden durende gecontroleerde onderzoeken was het aantal van alle gemelde infecties bij de behandeling met tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD's 127 voorvallen per 100 patiëntjaren vergeleken met 112 voorvallen per 100 patiëntjaren bij placebo plus DMARD's. In de populatie met langdurige blootstelling was het totale aantal infecties met tocilizumab 108 voorvallen per 100 patiëntjaren blootstelling.

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

Bij de populatie met langdurige blootstelling was het totale aantal ernstige infecties (bacterieel, viraal en schimmel) 4,7 voorvallen per 100 patiëntjaren. De gemelde ernstige infecties, enkele met fatale afloop, waren o.a. actieve tuberculose, die zich kan manifesteren 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 onderzoeken was het totale aantal gastro-intestinale perforaties 0,26 voorvallen per 100 patiëntjaren bij behandeling met tocilizumab. Bij de populatie met langdurige blootstelling was het totaal aantal gastro-intestinale perforaties 0,28 voorvallen per 100 patiëntjaren. Gastro-intestinale perforaties bij behandeling 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 onderzoeken zijn infusiegerelateerde bijwerkingen (specifieke gebeurtenissen die voorkomen gedurende of binnen 24 uur na infusie) bij 6,9% van de patiënten in de tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD-groep en bij 5,1% van de patiënten in de placebo plus DMARD-groep gemeld. Bijwerkingen die tijdens de infusie zijn gemeld waren voornamelijk episoden van hypertensie; bijwerkingen die binnen 24 uur

na de infusie zijn gemeld waren hoofdpijn en huidreacties (uitslag en urticaria). Deze gebeurtenissen hadden geen gevolgen voor de behandeling.

Het aantal anafylactische reacties (die voorkwamen bij in totaal 8 van de 4.009 patiënten, 0,2%) was verscheidene malen hoger bij de 4 mg/kg dosering vergeleken met de 8 mg/kg dosering. Klinisch significante overgevoelighedsreacties geassocieerd met tocilizumab waarbij staken van de behandeling noodzakelijk was, zijn bij in totaal 56 van de 4.009 (1,4%) patiënten gemeld die tijdens de gecontroleerde en open-label klinische onderzoeken werden behandeld. Deze reacties werden over het algemeen bij de 2^e tot aan de 5^e infusie van tocilizumab waargenomen (zie rubriek 4.4). Anafylaxie met fatale afloop is gemeld tijdens behandeling met tocilizumab intraveneus na het toekennen van de handelsvergunning (zie rubriek 4.4).

Immunogeniciteit

In de 6 maanden durende gecontroleerde klinische onderzoeken zijn in totaal 2.876 patiënten getest op anti-tocilizumabantilichamen. Van de 46 patiënten (1,6%) die anti-tocilizumabantilichamen ontwikkelden, hadden 6 patiënten een geassocieerde medisch significante overgevoelighedsreactie, wat leidde tot het permanent staken van de behandeling bij 5 van hen. Dertig patiënten (1,1%) ontwikkelden neutraliserende antilichamen.

Neutrofielen

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

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

Trombocyten

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

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

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

Stijging van levertransaminasen

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

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

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 onderzoeken tocilizumab 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 onderzoeken.

Huidreacties

Na het in de handel brengen is zelden melding gedaan van stevens-johnsonsyndroom.

COVID-19-patiënten

Infecties

In de gepoolde, op veiligheid evalueerbare populatie van de onderzoeken ML42528, WA42380 en WA42511 waren de aantallen infecties/ernstige infecties in evenwicht tussen de COVID-19-patiënten die tocilizumab kregen (30,3%/18,6%, n = 974) en de placebogroep (32,1%/22,8%, n = 483).

Het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de behandelgroep met systemische corticosteroiden op baseline kwam overeen met het veiligheidsprofiel van tocilizumab voor de totale populatie, zoals weergegeven in tabel 2. In deze subgroep traden infecties en ernstige infecties respectievelijk op bij 27,8% en 18,1% van de patiënten die werden behandeld met intraveneus tocilizumab en bij 30,5% en 22,9% van de patiënten die werden behandeld met placebo.

Afwijkingen in laboratoriumonderzoek

De incidentie van afwijkingen in laboratoriumonderzoek was over het algemeen, met een paar uitzonderingen, vergelijkbaar tussen patiënten met COVID-19 die een of twee doses intraveneus tocilizumab kregen en patiënten die placebo kregen in de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Dalingen van het aantal trombocyten en neutrofielen en stijgingen van ALAT en ASAT kwamen vaker voor bij patiënten die intraveneus tocilizumab kregen dan bij patiënten die placebo kregen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen bij pJIA-patiënten

Het veiligheidsprofiel van intraveneus tocilizumab bij pJIA is onderzocht bij 188 patiënten van 2 tot 17 jaar oud. De totale blootstelling van de patiënt was 184,4 patiëntjaren. De frequentie van bijwerkingen bij pJIA-patiënten wordt weergegeven in tabel 3. De bijwerkingen bij pJIA-patiënten waren vergelijkbaar met die waargenomen bij RA- en sJIA-patiënten. Voorvallen van nasofaryngitis, hoofdpijn, misselijkheid en verlaagd aantal neutrofielen

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

Infecties

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

Infusiegerelateerde reacties

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

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

Immunogeniciteit

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

Neutrofielen

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

Trombocyten

Tijdens routinelaboratoriumonderzoek in de tocilizumab-populatie (patiënten die ten minste één dosis tocilizumab ontvingen) had 1% van de patiënten een daling in het aantal trombocyten tot $\leq 5 \times 10^3/\mu l$ zonder geassocieerde bloedingen.

Stijging van levertransaminasen

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

Lipideparameters

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen bij sJIA-patiënten

Het veiligheidsprofiel van intraveneus tocilizumab bij sJIA is onderzocht bij 112 patiënten van 2 tot 17 jaar oud. Tijdens de 12-weekse dubbelblinde gecontroleerde fase kregen 75 patiënten een behandeling met tocilizumab (8 mg/kg of 12 mg/kg op basis van lichaamsgewicht). Na 12 weken of bij het overgaan van placebo op tocilizumab vanwege verergering van de ziekte, werden patiënten behandeld in de open-label-extensiefase.

In het algemeen waren de bijwerkingen bij sJIA-patiënten vergelijkbaar met die gezien bij RA-patiënten. De frequentie van bijwerkingen bij sJIA-patiënten wordt weergegeven in tabel 3. Patiënten met sJIA hadden vaker nasofaryngitis, een verlaagd aantal neutrofielen, verhoogde levertransaminasen en diarree vergeleken met de volwassen RA-populatie. Voorvallen van verhoogd cholesterol werden minder vaak gemeld bij de sJIA-populatie dan bij de volwassen RA-populatie.

Infecties

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

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

Infusiegerelateerde reacties

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

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

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

Immunogeniciteit

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

Neutrofielen

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

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

Trombocyten

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

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

Stijging van levertransaminasen

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

In de open-label-extendiefase trad een stijging in ALAT of ASAT van $\geq 3 \times ULN$ op bij resp. 12% en 4% van de patiënten in de tocilizumabgroep.

Immunoglobuline-G

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

Lipideparameters

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

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

CRS-patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden (zie hieronder voor details).

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

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

Bij COVID-19-patiënten aan wie intraveneus één dosis tocilizumab 8 mg/kg werd toegediend, werden al op dag 7 afnames van CRP tot binnen de normaalwaarden gezien.

RA-patiënten

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van tocilizumab in het verbeteren van de klachten en symptomen van RA is onderzocht in 5 gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter onderzoeken. In de onderzoeken 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 onderzoek I werd tocilizumab elke vier weken als monotherapie intraveneus toegediend. Bij onderzoeken II, III en V werd tocilizumab elke vier weken intraveneus toegediend in combinatie met MTX vs placebo en MTX. In onderzoek IV werd tocilizumab elke vier weken intraveneus toegediend in combinatie met andere DMARD's vs placebo en andere DMARD's. Het primaire eindpunt van alle vijf onderzoeken was het percentage patiënten dat een ACR20-respons bereikte op week 24.

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

In onderzoek II, een twee jaar durend onderzoek met geplande analyses op week 24, week 52 en week 104, werden 1.196 patiënten met onvoldoende klinische respons op MTX geëvalueerd. Doseringen van 4 of 8 mg/kg van tocilizumab of placebo werden elke vier weken geblindeerd toegediend gedurende 52 weken in combinatie met een vaste dosis MTX (10-25 mg wekelijks). Na week 52 konden alle patiënten een open-label-behandeling krijgen met tocilizumab 8 mg/kg. Van de patiënten die het onderzoek afmaakten en die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar placebo + MTX, kreeg 86% open-label tocilizumab 8 mg/kg in het 2^e jaar. Het primaire eindpunt op week 24 was het percentage patiënten dat een ACR20-respons had bereikt. Co-primaire eindpunten waren preventie van gewrichtsschade en verbetering van lichamelijk functioneren op week 52 en week 104.

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

In onderzoek IV werden 1.220 patiënten geëvalueerd die onvoldoende reageerden op hun bestaande antireumatische therapie, inclusief één of meerdere DMARD's. Tocilizumab 8 mg/kg of placebo werd elke vier weken toegediend in combinatie met een vaste dosis DMARD.

In onderzoek 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 onderzoeken bereikten de patiënten die met tocilizumab 8 mg/kg werden behandeld een statistisch significant hoger ACR 20-, -50 en 70-responspercentage na 6 maanden vergeleken met de controlegroep (tabel 4). In onderzoek I werd superioriteit van tocilizumab ten opzichte van de actieve vergelijkende behandeling MTX aangetoond.

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

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

Patiënten in onderzoeken I-V hadden een gemiddelde *Disease Activity Score (DAS28)* van 6,5-6,8 op baseline. Er is een significante daling in DAS28 ten opzichte van baseline (gemiddelde verbetering) van 3,1-3,4 gezien bij de patiënten met tocilizumab ten opzichte van de controlegroep (1,3-2,1). Het percentage patiënten met een DAS28 klinische remissie (DAS28 < 2,6) was significant hoger bij de tocilizumab patiënten (28-34%) dan bij de controlegroep (1-12%) op week 24. In onderzoek 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 onderzoeken II, III en IV was het percentage patiënten dat een ACR 20-, 50- en 70-respons bereikte significant hoger (respectievelijk 59% vs 50%, 37% vs 27%, 18% vs 11%) bij de tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD vs de met tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD behandelde groep ($p < 0,03$). Zo ook was het percentage patiënten dat een DAS28-remissie (DAS28 < 2,6) bereikte significant hoger (respectievelijk 31% vs 16%) bij patiënten die met tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD waren behandeld ten opzichte van patiënten die met tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD waren behandeld ($p < 0,0001$).

Tabel 4. ACR-respons bij placebo-/MTX-/DMARD-gecontroleerde onderzoeken (% patiënten)

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

ACR - American College of Rheumatology (ACR)-criteria
TCZ - Tocilizumab
MTX - Methotrexaat
PBO - Placebo
DMARD - Disease modifying anti-rheumatic drug
** - p < 0,01, TCZ vs. PBO + MTX / DMARD
*** - p < 0,0001, TCZ vs. PBO + MTX / DMARD

Belangrijke klinische respons

Na 2 jaar behandeling met tocilizumab plus MTX bereikte 14% van de patiënten een belangrijke klinische respons (handhaving van een ACR 70-respons gedurende 24 weken of langer).

Radiografische respons

Tijdens onderzoek II werd bij patiënten met onvoldoende respons op MTX de remming van de structurele gewrichtsschade bepaald middels radiografie en uitgedrukt als verandering in gemodificeerde *Sharp Score* en de bijbehorende componenten, de *Erosiescore* en *Joint Space Narrowing Score*. Remming van de structurele gewrichtsschade is aangetoond met significant minder radiografische progressie bij patiënten met tocilizumab vergeleken met de controlegroep (tabel 5).

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

Tabel 5. Gemiddelde radiografische verandering in 52 weken in onderzoek II

	PBO + MTX (+TCZ vanaf week 24) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Totale 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 tocilizumab werden behandeld, werd een verbetering gemeld van alle door de patiënt gerapporteerde resultaten (*Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI), *Short Form-36* en *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*-vragenlijst). Een statistisch significante verbetering van de HAQ-DI scores werd waargenomen bij patiënten met behandeld met tocilizumab vergeleken met patiënten behandeld met DMARD's. Gedurende de open-label-periode van onderzoek 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 tocilizumab 8 mg/kg plus MTX versus -0,39 in de groep met placebo plus MTX. De gemiddelde verandering van HAQ-DI bleef op week 104 bij de groep met tocilizumab 8 mg/kg plus MTX (-0,61) gehandhaafd.

Hemoglobinespiegels

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

Tocilizumab versus adalimumab als monotherapie

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

Er werd een statistisch significant superieur effect van de behandeling gezien, ten gunste van tocilizumab boven adalimumab, in het onderdrukken van de ziekteactiviteit ten opzichte van baseline tot week 24 voor zowel het primaire eindpunt van verandering in DAS28, als voor alle secundaire eindpunten (tabel 6).

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten voor onderzoek VI (WA19924)

	ADA + placebo (i.v.) n = 162	TCZ + placebo (s.c.) n = 163	p-waarde ^(a)
Primair eindpunt – gemiddelde verandering ten opzichte van baseline op week 24			
DAS28 (aangepast gemiddelde)	-1,8	-3,3	
Verskil in aangepast gemiddelde (95%-BI)		-1,5 (-1,8, -1,1)	< 0,0001
Secundaire eindpunten - percentage responderende patiënten op week 24 ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR 20-respons, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR 50-respons, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR 70-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.

i.v. = intraveneus

s.c. = subcutaan

TCZ = tocilizumab

ADA = adalimumab

Het totale klinische bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar tussen tocilizumab en adalimumab. Het percentage patiënten met ernstige bijwerkingen was in evenwicht tussen de behandelingsgroepen (tocilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). De soort bijwerkingen in de tocilizumab-arm kwam overeen met het bekende veiligheidsprofiel van tocilizumab en bijwerkingen werden gemeld met een vergelijkbare frequentie als in tabel 1. In de tocilizumab-arm werd een hogere incidentie van infecties en parasitaire aandoeningen gemeld (48% vs. 42%), met daarbij geen verschil in de incidentie van ernstige infecties (3,1%). Beide onderzoeksbehandelingen leidden tot eenzelfde patroon van veranderingen in de veiligheids-laboratoriumparameters (afname in aantal neutrofielen en trombocyten, toename in ALAT, ASAT en lipiden). Echter, de omvang van de verandering

en de frequentie van duidelijke afwijkingen was hoger bij tocilizumab vergeleken met adalimumab. Vier (2,5%) patiënten in de tocilizumab-arm en twee (1,2%) patiënten in de adalimumab-arm hadden een afname in het aantal neutrofielen van CTC-graad 3 of 4. Elf (6,8%) patiënten in de tocilizumab-arm en vijf (3,1%) patiënten in de adalimumab-arm hadden verhoogde ALAT-waarden van CTC-graad 2 of hoger. De gemiddelde toename in LDL ten opzichte van baseline was 0,64 mmol/l (25 mg/dl) voor patiënten in de tocilizumab-arm en 0,19 mmol/l (7 mg/dl) voor patiënten in de adalimumab-arm. De veiligheid die gezien werd in de tocilizumab-arm kwam overeen met het bekende veiligheidsprofiel van tocilizumab en er werden geen nieuwe of onverwachte bijwerkingen gezien (zie tabel 1).

MTX-naïeve, vroege RA

Tijdens onderzoek VII (WA 19926), een 2 jaar durend onderzoek met de geplande primaire analyse in week 52, werden 1.162 MTX-naïeve volwassen patiënten geëvalueerd met matige tot ernstige, actieve vroege RA (gemiddelde ziekteduur \leq 6 maanden). Ongeveer 20% van de patiënten werd voorafgaand behandeld met DMARD's anders dan MTX. Dit onderzoek evalueerde gedurende 104 weken de werkzaamheid van intraveneuze tocilizumab van 4 of 8 mg/kg elke 4 weken/MTX-combinatietherapie, 8 mg/kg intraveneus tocilizumab als monotherapie en MTX-monotherapie in het verminderen van de klachten en symptomen en de progressiesnelheid van gewrichtsschade. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat DAS28-remissie (DAS28 < 2,6) behaalde in week 24. Een significant groter percentage van de patiënten in de groepen die behandeld werden met tocilizumab 8 mg/kg + MTX en tocilizumab-monotherapie bereikte het primaire eindpunt, in vergelijking met MTX-monotherapie. Voor de belangrijkste secundaire eindpunten liet de groep die behandeld werd met tocilizumab 8 mg/kg + MTX ook statistisch significante resultaten zien. In vergelijking met MTX-monotherapie werden numeriek hogere responsen waargenomen bij de groep die behandeld werd met tocilizumab 8 mg/kg monotherapie bij alle secundaire eindpunten, waaronder radiografische eindpunten. In dit onderzoek werden de ACR-/EULAR-remissie (*Boolean* en *Index*) ook geanalyseerd als vooraf gespecificeerde verkennende eindpunten, waarbij hogere responsen werden waargenomen in de groepen die behandeld werden met tocilizumab. De resultaten van onderzoek VII zijn weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten voor onderzoek VII (WA19926) bij MTX-naïeve, vroege RA-patiënten

		TCZ 8 mg/kg + MTX n = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo n = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX n = 288	Placebo + MTX n = 287
Primair eindpunt					
DAS28-remissie					
week 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Belangrijke secundaire eindpunten					
DAS28-remissie					
week 52	ACR, n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
week 24	ACR 20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR 50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR 70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
week 52	ACR 20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR 50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR 70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (gecorrigeerde gemiddelde verandering t.o.v. baseline)					
week 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Radiografische eindpunten (gemiddelde verandering t.o.v. baseline)					
week 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Erosion Score	0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
	Radiografische Non-Progressie n (%) (verandering t.o.v. baseline in mTSS of ≤ 0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Verkennde eindpunten					
	week 24:				
	ACR-/EULAR-Boolean-remissie, n (%)	47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
	ACR-/EULAR-Index-remissie, n (%)	73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
	week 52:				
	ACR-/EULAR-Boolean-remissie, n (%)	59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	ACR-/EULAR-Index-remissie, n (%)	83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modified Total Sharp Score
 JSN - Joint space narrowing
 TCZ - tocilizumab
 MTX - methotrexaat
 ACR - American College of Rheumatology (ACR)-criteria

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

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

COVID-19
 Klinische werkzaamheid

RECOVERY was een groot, gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, multicenter platformonderzoek dat is uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van mogelijke behandelingen bij in het ziekenhuis opgenomen volwassen patiënten met ernstige COVID-19. Alle geschikte patiënten kregen reguliere zorg en ondergingen een eerste (hoofd)randomisatie. Voor het onderzoek geschikte patiënten hadden een klinisch vermoede of door het laboratorium bevestigde SARS-CoV-2-infectie en er waren geen medische contra-indicaties voor een van de behandelingen. Patiënten met klinisch bewijs van progressieve COVID-19 (gedefinieerd als een zuurstofsaturatie van < 92% bij kamerlucht of het krijgen van zuurstofbehandeling en een CRP \geq 75 mg/l) kwamen in aanmerking voor een tweede randomisatie voor het krijgen van intraveneus tocilizumab of alleen reguliere zorg.

Werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd bij de *intention-to-treat* (ITT)-populatie die bestond uit 4.116 patiënten die werden gerandomiseerd: 2.022 patiënten werden ingedeeld in de groep met tocilizumab + reguliere zorg en 2.094 patiënten in de groep met alleen reguliere zorg. De demografische gegevens en ziektekenmerken op baseline van de ITT-populatie waren goed in evenwicht tussen de behandelgroepen. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 63,6 jaar (standaarddeviatie [SD] 13,6 jaar). De meerderheid van de patiënten was man (67%) en wit (76%). De mediane (variëtebreedte) CRP-spiegel was 143 mg/l (75-982).

Op baseline gebruikte 0,2% (n = 9) van de patiënten geen aanvullende zuurstof, had 45% van de patiënten *low-flow*-zuurstof nodig, had 41% van de patiënten niet-invasieve beademing of *high-flow*-zuurstof nodig en had 14% van de patiënten invasieve mechanische beademing nodig; van 82% werd gemeld dat ze systemische corticosteroiden kregen (gedefinieerd als patiënten die behandeling met systemische corticosteroiden of voor of tijdens randomisatie begonnen). De meest voorkomende comorbiditeiten waren diabetes (28,4%), hartziekte (22,6%) en chronische longziekte (23,3%).

Het primaire eindpunt was tijd tot overlijden tot en met dag 28. De hazardratio waarmee de groep met tocilizumab + reguliere zorg werd vergeleken met de groep met alleen reguliere zorg was 0,85 (95%-BI: 0,76 tot 0,94), een statistisch significant resultaat (p = 0,0028). De waarschijnlijkheid van overlijden tot dag 28 was naar schatting 30,7% en 34,9% voor respectievelijk de groep met tocilizumab en die met reguliere zorg. Het verschil in risico was naar schatting -4,1% (95%-BI: -7,0% tot -1,3%). Dit komt overeen met de primaire analyse. De hazardratio was in de vooraf gespecificeerde subgroep patiënten die op baseline systemische corticosteroiden kreeg 0,79 (95%-BI: 0,70 tot 0,89) en in de vooraf gespecificeerde subgroep die op baseline geen systemische corticosteroiden kreeg 1,16 (95%-BI: 0,91 tot 1,48).

De mediane tijd tot ontslag uit het ziekenhuis was 19 dagen in de groep met tocilizumab + reguliere zorg en > 28 dagen in de groep met reguliere zorg (hazardratio [95%-BI] = 1,22 [1,12 tot 1,33]).

Van de patiënten die geen invasieve mechanische beademing nodig hadden, was het percentage patiënten dat mechanische beademing nodig had of was overleden tot dag 28 35% (619/1754) in de groep met tocilizumab + reguliere zorg en 42% (754/1800) in de groep met alleen reguliere zorg (relatief risico [95%-BI] = 0,84 [0,77 tot 0,92], p < 0,0001).

Pediatrie patiënten met sJIA

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van tocilizumab voor de behandeling van actieve sJIA is onderzocht in een 12-weeks gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd twee-armig onderzoek met parallelle groepen. In het onderzoek opgenomen patiënten hadden een totale ziekteduur van ten minste 6 maanden en actieve ziekte, maar ondervonden geen acute 'flare' waarvoor corticosteroiden nodig waren in een dosis equivalent aan meer dan 0,5 mg/kg prednison. De werkzaamheid voor de behandeling van het macrofaagactivatiesyndroom (MAS) is niet onderzocht.

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

Klinische respons

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

In tabel 8 wordt het percentage patiënten getoond dat JIA ACR30, -50, -70 en -90-respons bereikte.

Tabel 8. JIA ACR-respons op week 12 (% patiënten)

Responspercentage	Tocilizumab n = 75	Placebo n = 37
JIA ACR 30	90,7% ¹	24,3%
JIA ACR 50	85,3% ¹	10,8%
JIA ACR 70	70,7% ¹	8,1%
JIA ACR 90	37,3% ¹	5,4%

¹p < 0,0001, tocilizumab vs. placebo

Systemische effecten

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

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

Minderen van corticosteroiden

Patiënten die een JIA ACR 70-respons bereikten mochten de dosis corticosteroiden verminderen. Zeventien (24%) van de met tocilizumab behandelde patiënten versus 1 (3%) van de met placebo behandelde patiënten konden hun dosis corticosteroiden met ten minste 20% verminderen zonder vervolgens tot week 12 een JIA ACR30-'flare' of systemische symptomen te krijgen ($p = 0,028$). Het minderen van corticosteroiden duurde voort, waarbij 44 patiënten geen orale corticosteroiden meer namen op week 44 met handhaving van de JIA ACR-respons.

Resultaten gerelateerd aan gezondheid en kwaliteit van leven

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

Laboratoriumparameters

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

Pediatrische patiënten met pJIA

Klinische werkzaamheid

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

Klinische respons

Het primaire eindpunt was het aandeel patiënten met een JIA ACR 30-'flare' op week 40, vergeleken met week 16. Achteenveertig procent (48,1%, 39/81) van de met placebo behandelde patiënten kreeg een 'flare' vergeleken met 25,6% (21/82) van de met tocilizumab behandelde patiënten. Deze proporties waren statistisch significant verschillend ($p = 0,0024$).

Aan het eind van deel I waren de JIA ACR 30, -50, -70 en -90-responses respectievelijk 89,4%, 83,0%, 62,2% en 26,1%.

Het percentage patiënten dat tijdens de stopfase (deel II) een JIA ACR30, -50 en -70-respons bereikten op week 40 ten opzichte van de baselinewaarde wordt weergegeven in tabel 9. In deze statistische analyse werden patiënten die een 'flare' hadden (en overstapten op tocilizumab) tijdens deel II of die stopten geclassificeerd als non-responders. Een additionele analyse van de JIA ACR-respons, de gegevens op week 40 in beschouwing nemend, ongeacht de 'flare'-status, toonde aan dat 95,1% van de patiënten die continue tocilizumab-behandeling hadden gekregen, een JIA ACR 30 of hoger bereikten op week 40.

Tabel 9. JIA ACR-responspercentages op week 40 ten opzichte van baseline (percentage patiënten)

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

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

Het aantal actieve gewrichten was significant verminderd ten opzichte van de baselinewaarde bij patiënten die tocilizumab kregen vergeleken met placebo (gecorrigeerde gemiddelde verandering van -14,3 versus -11,4; $p = 0,0435$). De algehele beoordeling van de ziekteactiviteit door de arts, zoals gemeten op een schaal van 0-100 mm, toonde een grotere afname van ziekteactiviteit voor tocilizumab vergeleken met placebo (gecorrigeerde gemiddelde verandering van -45,2 mm versus -35,2 mm; $p = 0,0031$).

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

De ACR-responspercentages waren numeriek lager voor patiënten die eerder met een biologisch geneesmiddel waren behandeld, zoals weergegeven in onderstaande tabel 10.

Tabel 10. Aantal en percentage patiënten met een JIA ACR 30-'flare' en percentage patiënten met JIA ACR 30, -50, -70 en -90-respons op week 40,

Gebruik biologisch geneesmiddel	Placebo		Alle TCZ	
	Ja (n = 23)	Nee (n = 58)	Ja (n = 27)	Nee (n = 55)
JIA ACR 30-'flare'	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR 30-respons	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ACR 50-respons	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR 70-respons	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR 90-respons	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

TCZ = tocilizumab

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

CRS

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

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

COVID-19

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met tocilizumab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met COVID-19.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

RA-patiënten

De farmacokinetiek van tocilizumab is bepaald middels een farmacokinetische populatieanalyse van een database met 3.552 RA-patiënten die elke vier weken tocilizumab 4 of 8 mg/kg infusie, gedurende 1 uur, kregen toegediend en behandeld werden gedurende een periode van 24 weken of RA-patiënten die elke week of om de week 162 mg tocilizumab subcutaan toegediend kregen gedurende een periode van 24 weken.

De volgende parameters (voorspelde gemiddelde \pm SD) zijn geschat voor een dosis van 8 mg/kg tocilizumab elke vier weken: steady-state oppervlakte onder de curve (AUC) = 38.000 ± 13.000 uur mcg \times uur/ml, dalconcentratie (C_{min}) = $15,9 \pm 13,1$ mcg/ml en maximale concentratie (C_{max}) = $182 \pm 50,4$ mcg/ml en de accumulatie ratio's voor de AUC en C_{max} waren klein, respectievelijk 1,32 en 1,09. De accumulatie ratio voor de C_{min} was groter (2,49). Dit werd verwacht op basis van de niet-lineaire klaring bij lagere concentraties. Steady-state werd bereikt na de eerste toediening voor C_{max} en na 8 en 20 weken voor respectievelijk AUC en C_{min} . De AUC, C_{min} en C_{max} voor tocilizumab namen toe bij een toename in het lichaamsgewicht. Bij een lichaamsgewicht van ≥ 100 kg waren de voorspelde gemiddelden (\pm SD) van AUC, C_{min} en C_{max} bij steady-state voor tocilizumab respectievelijk 50.000 ± 16.800 mcg \times uur/ml, $24,4 \pm 17,5$ mcg/ml, en $226 \pm 50,3$ mcg/ml, wat hoger is dan de gemiddelde blootstellingwaarden voor de hierboven vermelde patiëntenpopulatie (d.w.z. alle lichaamsgewichten). De dosisresponscurve voor tocilizumab vlak af bij een hogere blootstelling, resulterend in een kleinere toename in de werkzaamheid voor elke stijging van de tocilizumabconcentratie zodat een klinisch belangrijke toename in de werkzaamheid niet werd bewezen bij patiënten die met > 800 mg tocilizumab werden behandeld. Daarom worden doses tocilizumab hoger dan 800 mg per infusie niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).

COVID-19-patiënten

De farmacokinetiek van tocilizumab is bepaald met behulp van een farmacokinetische populatieanalyse van een database die bestond uit 380 volwassen COVID-19-patiënten in onderzoek WA42380 (COVACTA) en onderzoek CA42481 (MARIPOSA) die behandeld werden met één infusie tocilizumab 8 mg/kg of twee infusies met een interval van ten minste 8 uur. De volgende parameters (voorspelde gemiddelde \pm SD) zijn geschat voor een dosis tocilizumab 8 mg/kg: oppervlakte onder de curve gedurende 28 dagen (AUC₀₋₂₈) = $18.312 (5.184)$ uur \times μ g/ml, concentratie

op dag 28 (C_{dag28}) = 0,934 (1,93) µg/ml en maximale concentratie (C_{max}) = 154 (34,9) µg/ml. De AUC_{0-28} , C_{dag28} en C_{max} na twee doses tocilizumab 8 mg/kg met een interval van 8 uur zijn ook geschat (voorspelde gemiddelde ± SD): respectievelijk 42.240 (11.520) uur × µg/ml en 8,94 (8,5) µg/ml en 296 (64,7) µg/ml.

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.

Bij volwassen patiënten met COVID-19 was het centrale verdelingsvolume 4,52 l, het perifere verdelingsvolume was 4,23 l, resulterend in een verdelingsvolume van 8,75 l.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening ondergaat tocilizumab een duale eliminatie vanuit de circulatie, één na een lineaire klaring en één na een concentratieafhankelijke niet-lineaire klaring. Bij RA-patiënten was de lineaire klaring 9,5 ml/uur. Bij volwassen patiënten met COVID-19 was de lineaire klaring 17,6 ml/uur bij patiënten die volgens de schaalverdeling in categorie 3 vallen (OS 3, patiënten die aanvullende zuurstof nodig hebben), 22,5 ml/uur bij patiënten met op baseline OS 4 (patiënten die *high-flow*-zuurstof of niet-invasieve beademing nodig hebben), 29 ml/uur bij patiënten met op baseline OS 5 (patiënten die mechanische beademing nodig hebben) en 35,4 ml/uur bij patiënten met op baseline OS 6 (patiënten die extracorporele membraanoxygenatie [ECMO] of mechanische beademing en aanvullende orgaanondersteuning nodig hebben). De concentratieafhankelijke niet-lineaire klaring speelt een belangrijke rol bij lagere tocilizumabconcentraties. Zodra de niet-lineaire klaringroute verzadigd is, bij hogere concentraties tocilizumab, verloopt de klaring voornamelijk lineair.

Bij RA-patiënten was de $t_{1/2}$ van tocilizumab 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.

Bij COVID-19-patiënten lagen de serumconcentraties na gemiddeld 35 dagen onder de *limit of quantification* na één intraveneuze infusie van tocilizumab 8 mg/kg.

Lineariteit

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

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

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

Leeftijd, geslacht en etniciteit

Farmacokinetische populatieanalyses bij RA-patiënten en COVID-19 patiënten hebben aangetoond dat de farmacokinetiek van tocilizumab niet wordt beïnvloed door leeftijd, geslacht of etnische achtergrond.

Resultaten van de farmacokinetische populatieanalyse voor COVID-19-patiënten bevestigden dat lichaamsgewicht en ziekte-ernst beide covarianten zijn met een waarneembare invloed op de lineaire klaring van tocilizumab.

sJIA-patiënten

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

Tabel 11 Voorspelde gemiddelde ± SD farmacokinetische (PK)-parameters bij steady-state na intraveneuze toediening bij sJIA

Tocilizumab PK-parameter	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W < 30 kg
C_{max} (µg/ml)	256 ± 60,8	274 ± 63,8
C_{dal} (µg/ml)	69,7 ± 29,1	68,4 ± 30,0
$C_{\text{gemiddelde}}$ (µg/ml)	119 ± 36,0	123 ± 36,0

Accumulatie C _{max}	1,42	1,37
Accumulatie C _{dal}	3,20	3,41
Accumulatie C _{gemiddelde} of AUC _T *	2,01	1,95

*_T = 2 weken voor intraveneuze regimes

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

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

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

pJIA-patiënten

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

Tabel 12 Voorspelde gemiddelde ± SD PK-parameters bij steady-state na intraveneuze toediening bij pJIA

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

*_T = 4 weken voor intraveneuze regimes

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Polysorbaat 80 (E 433)
Dinatriumfosfaat dodecahydraat (voor pH-aanpassingen)
Natrium diwaterstoffosfaat dihydraat (voor pH-aanpassingen)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon
3 jaar

Verdund product

Na verdunning is de bereide oplossing voor infusie fysisch en chemisch stabiel in natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie. Het kan 24 uur worden bewaard bij een temperatuur van 30°C en tot 2 weken in de koelkast bij een temperatuur van 2 °C – 8 °C.

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

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

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor verdunning vóór de toediening

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

Volwassen RA-, CRS (≥ 30 kg) en COVID-19 patiënten

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

Gebruik bij pediatrische patiënten

sJIA-, pJIA- en CRS-patiënten ≥ 30 kg

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

sJIA- en CRS-patiënten < 30 kg

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

pJIA-patiënten < 30 kg

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

Wanneer RoActemra verdund is met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, kan het gebruikt worden met intraveneuze infuuszakken van polyvinylchloride (PVC), polyethyleen (PE) en polypropyleen (PP).

RoActemra injectieflacons zijn voor eenmalig gebruik.

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 januari 2009
Datum van laatste verlenging: 25 september 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12 februari 2026

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