SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RoActemra, 162 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

RoActemra is een recombinant gehumaniseerd anti-humaan monoklonaal antilichaam van de immunoglobuline G1 (IgG1) subklasse.

Hulpstoffen met een bekend effect
Elke 162 mg/0,9 ml voorgevulde pen bevat 0,18 mg (0,2 mg/ml) polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie) in een voorgevulde pen (ACTPen).

De oplossing is kleurloos tot lichtgeel met een pH van 5.5 – 6.5 en een osmolaliteit van 200 – 372 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 lichamelijk functioneren.

Systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA)
RoActemra is geïndiceerd voor de behandeling van actieve sJIA bij patiënten van 12 jaar en ouder met een ontoereikende respons op eerdere behandeling met niet-steroïdale 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 in combinatie met MTX is geïndiceerd voor de behandeling van pJIA (reumafactor positief of negatief en uitgebreide oligoartritis) bij patiënten van 12 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.

Giant Cell Arteritis (GCA)
RoActemra is geïndiceerd voor de behandeling van GCA (reuscelarteritis) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

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

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

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

Dosering
RA-patiënten
De aanbevolen subcutane dosering is 162 mg eenmaal per week.

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

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

GCA-patiënten
De aanbevolen subcutane dosering is 162 mg eenmaal per week in combinatie met een afbouwende glucocorticoïdenbehandeling. Dit geneesmiddel kan als monotherapie gegeven worden na het staken van glucocorticoïden.
Tocilizumab monotherapie mag niet gebruikt worden voor de behandeling van acute relapsen (zie rubriek 4.4).

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

RA- en GCA-patiënten
Dosisaanpassingen als gevolg van laboratoriumafwijkingen (zie rubriek 4.4).

- Leverenzymafwijkingen

Laboratorium-waarde	Actie
> 1 tot 3 × *Upper Limit of Normal* (ULN)	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte DMARD's (RA) of immunomodulerende middelen (GCA), indien aangewezen. Bij aanhoudende stijging binnen dit bereik, verlaag de tocilizumab doseringsfrequentie naar een injectie om de week of onderbreek de behandeling totdat de alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) zijn genormaliseerd. Herstart de behandeling met een injectie elke week of om de week, indien klinisch verantwoord.
> 3 tot 5 × ULN	Onderbreek de behandeling 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 (bevestigd middels herhaald testen, zie rubriek 4.4); 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 ANC lager dan 2×10^9/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 > 1×10^9/l; hervat de behandeling met een dosering om de week en verhoog tot een injectie elke week, indien klinisch verantwoord.
ANC < 0,5	Staak de behandeling.

- Laag aantal trombocyten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Laag absoluut aantal neutrofielen (ANC)

Laboratoriumwaarde (cellen x 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	Staak de behandeling met tocilizumab Een beslissing om de behandeling bij sJIA of pJIA te staken vanwege een laboratoriumafwijking moet gebaseerd worden op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

- Laag aantal trombocyten

Laboratoriumwaarde (cellen × $10^3/\mu l$)	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. Een beslissing om de behandeling bij sJIA of pJIA te staken vanwege een laboratoriumafwijking moet gebaseerd worden op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

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

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

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

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

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

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

De voorgevulde pen mag niet worden geschud.

Uitgebreide instructies voor de toediening van RoActemra met een voorgevulde pen staan vermeld in de bijsluiter. Zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

Actieve, ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

De subcutane formulering van RoActemra is niet bedoeld om aan kinden met sJIA te geven die minder dan 10 kg wegen.

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.

Alle indicaties
Infecties
Ernstige en soms fatale infecties zijn gemeld bij patiënten die immunosuppressiva kregen, waaronder tocilizumab (zie rubriek 4.8). Een 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 dit geneesmiddel 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 immunosuppressiva, zoals tocilizumab, worden behandeld omdat klachten en symptomen van een acute ontsteking kunnen afnemen als gevolg van onderdrukking van de acutefase-reactiecomponenten. Er moet rekening worden gehouden met de invloed van tocilizumab op C-reactieve proteïne (CRP), neutrofielen en klachten en symptomen van infecties wanneer een patiënt wordt beoordeeld op een potentiële infectie. Patiënten (waaronder jongere kinderen met sJIA of pJIA die potentieel minder goed hun symptomen kunnen communiceren) en ouders/voogden van patiënten met sJIA of pJIA moeten worden geïnstrueerd om hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg onmiddellijk te waarschuwen bij het optreden van symptomen die wijzen op het ontstaan van een infectie, zodat de patiënt verzekerd is van een snelle evaluatie en passende behandeling.

Tuberculose
Zoals ook bij andere behandelingen met biologicals wordt aanbevolen, moeten alle patiënten worden gescreend op latente tuberculose-infectie voorafgaand aan het starten van de behandeling met tocilizumab. Patiënten met latente tuberculose 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 en ouders/voogden van patiënten met sJIA of pJIA 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 patiënten behandeld 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 tocilizumab (zie rubriek 4.8). Dergelijke reacties kunnen ernstiger en mogelijk fataal zijn bij patiënten die tijdens eerdere behandeling met tocilizumab overgevoeligheidsreacties hebben ervaren, zelfs als ze pre-medicatie met steroïden en antihistaminica hebben ontvangen. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige overgevoeligheidsreactie optreedt, moet de toediening van tocilizumab onmiddellijk worden gestopt, gepaste behandeling worden gestart 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 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-spiegels van > 1,5 x ULN. Bij patiënten met een ALAT of ASAT van > 5 × ULN op baseline wordt de behandeling niet aanbevolen.

Bij patiënten met RA, GCA, pJIA en sJIA moeten de ALAT/ASAT-waarden elke 4 tot 8 weken worden gecontroleerd tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling en daarna elke 12 weken. Voor de aanbevolen dosisaanpassingen, inclusief staken van de behandeling met tocilizumab, op basis van levertransaminasenspiegels zie rubriek 4.2. Bij een ALAT- of ASAT-stijging > 3-5 × ULN, moet de behandeling onderbroken worden.

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 ANC lager dan 2×10^9/l niet aanbevolen.
Voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling wordt overwogen bij patiënten met een laag aantal trombocyten (bijv. trombocyten $< 100 \times 10^3$/µl). Bij patiënten die een ANC van $< 0,5 \times 10^9$/l of een aantal trombocyten van $< 50 \times 10^3$/µl 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- en GCA-patiënten moeten neutrofielen en trombocyten 4-8 weken na de start van de therapie worden gecontroleerd en daarna conform de algemene klinische praktijk. Voor aanbevolen wijzigingen van de dosering op basis van ANC en het aantal trombocyten zie rubriek 4.2.

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

Lipideparameters
Stijging van de lipideparameters, waaronder totaal cholesterol, LDL, HDL en triglyceriden, zijn waargenomen bij patiënten die met 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 alle patiënten 4-8 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. Langetermijnveiligheidsevaluaties 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 voor pediatrische of oudere 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-patiënten. Combinatietherapie van dit geneesmiddel met andere biologicals wordt niet aanbevolen.

GCA-patiënten
Tocilizumab monotherapie mag niet gebruikt worden voor de behandeling van acute relapsen aangezien de werkzaamheid voor deze situatie niet is vastgesteld. Glucocorticoïden moeten worden toegediend volgens medische beoordeling en behandelrichtlijnen.

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

Polysorbaat 80 (E 433)
Dit geneesmiddel bevat 0,18 mg polysorbaat 80 in elke 162 mg/0,9 ml voorgevulde pen, overeenkomend met 0,2 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Er moet rekening worden gehouden met bekende allergieën van patiënten.

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 tocilizumab-klaring bij RA-patiënten. Bij GCA-patiënten werd geen effect van cumulatieve corticosteroïdedoses op de tocilizumab-blootstelling waargenomen.

De expressie van hepatische CYP450-enzymen wordt onderdrukt door cytokines, zoals IL-6, die chronische ontstekingen stimuleren. De CYP450-expressie kan derhalve teruggedraaid worden wanneer met potente cytokineremmende therapieën, zoals 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 tocilizumab 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 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
Het veiligheidsprofiel is afkomstig van 4.510 patiënten behandeld met tocilizumab in klinische onderzoeken; de meerderheid van deze patiënten nam deel aan RA-onderzoeken voor volwassenen (n = 4.009), terwijl de rest van de ervaring van GCA- (n = 149), pJIA- (n = 240) en sJIA-onderzoeken (n = 112) komt. Het veiligheidsprofiel van tocilizumab tussen deze indicaties blijft vergelijkbaar en ongedifferentieerd.

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

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

Overzicht van de 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 naar MedDRA-systeem/orgaanklasse. De bijbehorende frequentiecategorie van elke bijwerking is gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100) zelden (≥ 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.

Tabel 1. Bijwerkingen die optraden bij patiënten behandeld met tocilizumab

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, Hypofibrinogenemie			
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 in de mond, Gastritis	Stomatitis, Maagulcus		
Lever- en galaandoeningen				Geneesmiddel-geïnduceerde leverschade, Hepatitis, Geelzucht	Leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, Pruritus, Urticaria		Stevens-Johnson-syndroom	
Nier- en urinewegaandoeningen			Nefrolithiase		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectieplaats	Perifeer oedeem, Overgevoeligheidsreactie			

Onderzoeken		Levertransaminasen stijging, Gewichtstoename, Stijging totaal bilirubine*			

* inclusief verhogingen welke verzameld zijn via routinematige controles in een laboratorium (zie tekst hieronder)
1 Zie rubriek 4.3
2 Zie rubriek 4.4
3 Deze bijwerking werd gemeld na het in de handel brengen, maar werd niet waargenomen tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken. De frequentiecategorie is geschat als de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval berekend op basis van het totaal aantal patiënten blootgesteld aan tocilizumab in klinische onderzoeken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen (subcutaan gebruik)
RA-patiënten
De veiligheid van subcutane tocilizumab in RA is onderzocht in een dubbelblind, gecontroleerd, multicenteronderzoek, SC-I. SC-I was een non-inferioriteitsonderzoek waarbij de werkzaamheid en veiligheid van 162 mg, wekelijks subcutaan toegediend, werd vergeleken met 8 mg/kg intraveneuze toediening bij 1.262 patiënten met RA. Alle patiënten kregen als achtergrondbehandeling *non-biologic* DMARD('s). De veiligheid en immunogeniciteit, waargenomen voor subcutaan toegediende tocilizumab, was gelijk aan het bekende veiligheidsprofiel van intraveneus toegediende tocilizumab en er werden geen nieuwe of onverwachte bijwerkingen waargenomen (zie tabel 1). Een hogere frequentie van reacties op de injectieplaats werd waargenomen in de subcutaan-armen vergeleken met de placebo subcutane injecties in de intraveneus-armen.

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

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

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

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

Neutrofielen
Tijdens het 6 maanden durend gecontroleerd SC-I klinisch onderzoek met tocilizumab werd bij routinematig laboratoriumonderzoek bij 2,9% van de patiënten, die werden behandeld met de wekelijkse subcutane dosis, een daling van het aantal neutrofielen gezien tot minder dan 1×10^9/l.

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

Trombocyten
Tijdens het 6 maanden durend gecontroleerd SC-I klinisch onderzoek met tocilizumab werd bij routinematig laboratoriumonderzoek bij geen van de patiënten, die werden behandeld met de wekelijkse subcutane dosis, een daling gezien van het aantal trombocyten tot $\leq 50 \times 10^3$/µl.

Stijging van levertransaminasen
Tijdens het 6 maanden durend gecontroleerd SC-I klinisch onderzoek met tocilizumab werd bij routinematig laboratoriumonderzoek bij 6,5% en 1,4% van de patiënten, die werden behandeld met de wekelijkse subcutane dosis, respectievelijk een ALAT- of ASAT-verhoging gezien van ≥ 3 × ULN.

Lipideparameters
Tijdens het 6 maanden durend gecontroleerd SC-I klinisch onderzoek met tocilizumab werd bij routinematig laboratoriumonderzoek bij 19% van de patiënten, die werden behandeld met de wekelijkse subcutane dosis, aanhoudend een verhoogd totaalcholesterol gezien van > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), waarvan 9% een blijvende toename van LDL had tot ≥ 4,1 mmol/l (160 mg/dl).

sJIA-patiënten
Het veiligheidsprofiel van de subcutane formulering van tocilizumab is onderzocht bij 51 pediatrische patiënten (leeftijd 1 - 17 jaar) met sJIA. Over het algemeen kwamen de bijwerkingen bij patiënten met sJIA overeen met het soort bijwerkingen dat bij patiënten met RA werd waargenomen (zie rubriek 4.8).

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

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

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

Laboratoriumafwijkingen

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

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

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

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

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

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

Laboratoriumafwijkingen
Bij routinematig laboratoriumonderzoek bij de totale populatie die werd behandeld met tocilizumab trad een verlaging van het aantal neutrofielen tot onder de 1 × 10^9/l op bij 15,4% van de patiënten die behandeld werden met tocilizumab subcutaan. Een verhoging van ALAT of ASAT van ≥ 3 × ULN trad op bij respectievelijk 9,6% en 3,8% van de patiënten die werden behandeld met tocilizumab subcutaan. Geen van de patiënten die behandeld werden met tocilizumab subcutaan had een verlaging van het aantal trombocyten tot ≤ 50 × 10^3/µl.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen (intraveneus gebruik)
RA-patiënten
De veiligheid van tocilizumab is onderzocht in 5 dubbelblinde gecontroleerde fase III-onderzoeken en hun extensieperiodes (zie rubriek 5.1).

De totale populatie die werd gecontroleerd omvatte alle patiënten uit de dubbelblinde gecontroleerde fases van ieder hoofdonderzoek vanaf randomisatie tot, ofwel de eerste verandering in behandelregime, of tot 2 jaar werd bereikt. De gecontroleerde periode was 6 maanden bij vier onderzoeken en was maximaal 2 jaar bij één onderzoek. In de dubbelblinde gecontroleerde onderzoeken kregen 774 patiënten tocilizumab 4 mg/kg in combinatie met MTX, 1.870 patiënten kregen tocilizumab 8 mg/kg in combinatie met MTX / andere DMARD's en 288 patiënten kregen tocilizumab 8 mg/kg als monotherapie.

De totale populatie met blootstelling omvatte alle patiënten die ten minste één dosis tocilizumab hadden ontvangen, of in de dubbelblinde gecontroleerde periode of in de open-label-extensiefase van de onderzoeken. Van de 4.009 patiënten in deze populatie kregen 3.577 patiënten een behandeling voor ten minste 6 maanden, 3.296 voor ten minste één jaar, 2.806 voor ten minste 2 jaar en 1.222 voor 3 jaar.

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 monotherapie onderzoek was het aantal gemelde ernstige infecties 3,6 voorvallen per 100 patiëntjaren blootstelling in de tocilizumab-groep en 1,5 voorvallen per 100 patiëntjaren blootstelling bij de MTX-groep.

Bij de populatie met langdurige blootstelling was het totale aantal ernstige infecties (bacterieel, viraal en schimmel) 4,7 voorvallen per 100 patiëntjaren. De gemelde ernstige infecties, enkele met fatale afloop, waren o.a. actieve tuberculose, 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 ook 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 abcessen.

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 overgevoeligheidsreacties geassocieerd met tocilizumab waarbij staken van de behandeling noodzakelijk was, zijn bij in totaal 56 van de 4.009 patiënten (1,4%) gemeld die tijdens de gecontroleerde en open-label klinische onderzoeken werden behandeld. Deze reacties werden over het algemeen bij de 2e tot aan de 5e 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-tocilizumab-antilichamen. Van de 46 patiënten (1,6%) die anti-tocilizumab-antilichamen ontwikkelden, hadden 6 patiënten een geassocieerde medisch significante overgevoeligheidsreactie, wat leidde tot het permanent staken van de behandeling bij 5 van hen. Dertig patiënten (1,1%) ontwikkelden neutraliserende antilichamen.

Neutrofielen
Bij de 6 maanden durende gecontroleerde onderzoeken werd een afname van het neutrofielenaantal onder 1×10^9/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 100×10^3/µl 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 × 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's vergeleken met 1,5% van de patiënten die behandeld werden met placebo plus DMARD's.

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 × 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 was 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. Een totaal van 5,8% van de patiënten had een verhoging van indirect bilirubine van > 1 tot 2 × ULN en 0,4% had een verhoging van > 2 × 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 ≥ 6,2 mmol/l had, waarvan 15% een aanhoudende stijging van LDL-cholesterol tot ≥ 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-Johnson-syndroom.

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 intraveneus toegediend kreeg. Er zijn geen bijwerkingen waargenomen.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme
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, monocyten en fibroblasten. IL-6 is betrokken bij verschillende fysiologische processen zoals T-cel-activatie, inductie van immunoglobuline secretie, inductie van hepatische acutefase-eiwitsynthese en stimulering van hemopoëse. IL-6 is betrokken bij de pathogenese van ziekten waaronder inflammatoire ziekten, osteoporose en neoplasie.

Farmacodynamische effecten
In klinische RA-onderzoeken met tocilizumab, zijn snelle afnames van C-reactieve proteïne (CRP), erytrocytensedimentatiesnelheid (ESR), serum amyloïde A (SAA) en fibrinogeen waargenomen. Analoog 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.

In het klinische GCA-onderzoek WA28119 werd een vergelijkbare snelle afname van CRP en ESR waargenomen, tezamen met lichte verhogingen

van de gemiddelde concentratie van hemoglobine per rode bloedcel (*mean corpuscular haemoglobin concentration*, MCHC). Bij gezonde vrijwilligers aan wie doses tocilizumab van 2 tot 28 mg/kg intraveneus en 81 tot 162 mg subcutaan werden toegediend, bereikte het absolute aantal neutrofielen het laagste niveau op dag 2 tot 5 na toediening. Daarna herstelden de neutrofielen zich tot de baselinewaarde; dit was dosisafhankelijk.

RA- en GCA-patiënten met reumatoïde artritis lieten na toediening van tocilizumab een vergelijkbare verlaging van het absolute aantal neutrofielen zien, ten opzichte van gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.8).

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

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

Klinische respons
Tijdens onderzoek SC-I werden patiënten met een matige tot ernstige actieve RA geëvalueerd die een onvoldoende klinische respons hadden op hun bestaande anti-reumatische behandeling, waaronder één of meerdere DMARD('s). Van deze patiënten had ongeveer 20% een voorgeschiedenis van onvoldoende respons op ten minste één TNF-remmer. In SC-I werden 1.262 patiënten 1:1 gerandomiseerd naar tocilizumab subcutaan 162 mg per week of tocilizumab intraveneus 8 mg/kg een maal per 4 weken, in combinatie met *non-biologic* DMARD('s). Het primaire eindpunt van het onderzoek was het verschil in het percentage patiënten dat een ACR20-respons bereikte op week 24. De resultaten van onderzoek SC-I zijn weergegeven in tabel 2.

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

	SC-I[a]	
	TCZ s.c. 162 mg elke week + DMARD n = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR 20 – week 24	69,4%	73,4%
Gewogen verschil (95%-BI)	-4,0 (-9,2 - 1,2)	
ACR 50 – week 24	47,0%	48,6%
Gewogen verschil (95%-BI)	-1,8 (-7,5 - 4,0)	
ACR 70- week 24	24,0%	27,9%
Gewogen verschil (95%-BI)	-3,8 (-9,0 - 1,3)	

DMARD = *disease-modifying anti-rheumatic drugs*
TCZ = tocilizumab
i.v. = intraveneus
s.c. = subcutaan
a = per protocol populatie

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

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

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

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

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

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

Subcutaan gebruik
sJIA-patiënten

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

Patiënten die in aanmerking kwamen kregen tocilizumab gedoseerd op basis van het lichaamsgewicht, waarbij patiënten die 30 kg of meer wogen (n = 26) 162 mg tocilizumab kregen eenmaal per week (QW) en patiënten die minder dan 30 kg wogen (n = 25) 162 mg tocilizumab kregen eenmaal per 10 dagen (Q10D, n = 8) of eenmaal per 2 weken (Q2W, n = 17) gedurende 52 weken. Van deze 51 patiënten waren 26 (51%) niet eerder behandeld met tocilizumab en 25 (49%) waren behandeld met intraveneus tocilizumab en werden op baseline overgezet op RoActemra subcutaan.

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

Subcutaan gebruik
pJIA-patiënten

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

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

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

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

Subcutaan gebruik
GCA-patiënten

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

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

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

Alle patiënten kregen een glucocorticoïden (prednison)-behandeling. Elke tocilizumab-behandelgroep en één van de placebogroepen kregen een vooraf vastgestelde afbouwende prednisonbehandeling gedurende 26 weken, terwijl de tweede placebogroep een vooraf vastgestelde afbouwende prednisonbehandeling gedurende 52 weken kreeg, opgezet als meer in lijn met de standaardbehandeling.

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

Tabel 3. Duur van corticosteroïdebehandeling gedurende screening in onderzoek WA28119

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

s.c. = subcutaan

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

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

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

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

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

Cumulatieve glucocorticoïdendosis
De cumulatieve prednisondosis op week 52 was significant lager in de twee tocilizumab-dosisgroepen vergeleken met de twee placebogroepen (zie tabel 4). In een losstaande analyse bij patiënten die ‘escape’ prednison ontvingen om GCA ‘flares’ te behandelen gedurende de eerste 52 weken, varieerde de cumulatieve prednisondosis sterk. De mediane doses voor ‘escape’ patiënten in de groep met wekelijks en om de week tocilizumab waren respectievelijk 3.129,75 mg en 3.847 mg. Beide aanzienlijk lager dan in de placebogroep plus in 26 weken en de placebogroep plus in 52 weken afbouwende prednisonbehandeling, respectievelijk 4.023,5 mg en 5.389,5 mg.

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten van onderzoek WA28119

	Placebo + 26 weken afbouwend prednison n = 50	Placebo + 52 weken afbouwend prednison n = 51	Tocilizumab wekelijks 162 mg s.c. + 26 weken afbouwend prednison n = 100	Tocilizumab om de week 162 mg s.c. + 26 weken afbouwend prednison n = 49
Primair eindpunt				
****Blijvende remissie (tocilizumabgroepen versus placebo+26)				
Responders in week 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Ongecorrigeerd verschil in proporties (99,5%-BI)	N/A	N/A	42%* (18,00 ; 66,00)	39,06%* (12,46 ; 65,66)
Belangrijk secundair eindpunt				
Blijvende remissie (tocilizumabgroepen versus placebo+52)				
Responders in week 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Ongecorrigeerd verschil in proporties (99,5%-BI)	N/A	N/A	38,35%* (17,89 ; 58,81)	35,41%** (10,41 ; 60,41)
Overige secundaire eindpunten				
Tijd tot eerste GCA 'flare[1]' (tocilizumabgroepen versus placebo+26) HR (99%-BI)	N/A	N/A	0.23* (0,11; 0,46)	0.28** (0.12;0.66)
Tijd tot eerste GCA 'flare[1]' (tocilizumabgroepen versus placebo +52) HR (99%-BI)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tijd tot eerste GCA 'flare[1]' (recidiverende patiënten; tocilizumabgroepen versus placebo +26) HR (99%-BI)	N/A	N/A	0.23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tijd tot eerste GCA 'flare[1]' (recidiverende patiënten; tocilizumabgroepen versus placebo +52) HR (99%-BI)	N/A	N/A	0.36 (0,13; 1.00)	0,67 (0,21; 2,10)
Tijd tot eerste GCA 'flare[1]' (beginnende patiënten; tocilizumabgroepen versus placebo+26) HR (99%-BI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Tijd tot eerste GCA 'flare[1]' (beginnende patiënten; tocilizumabgroepen versus placebo +52) HR (99%-BI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Cumulatieve glucocorticoïdedosis (mg) mediaan in week 52 (tocilizumabgroepen versus placebo+26[2]) mediaan in week 52 (tocilizumabgroepen versus placebo +52[2])	3.296,00 N/A	N/A 3.817,50	1.862,00* 1.862,00*	1.862,00* 1.862,00*
Verkennende eindpunten				
Jaarlijkse voorkomen relapse, week 52§ Gemiddelde (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001
** p < 0,005 (drempelwaarde voor significantie van primaire en belangrijke secundaire testen van superioriteit)
*** Beschrijvende p-waarde < 0,005
****'Flare': terugkeren van GCA-klachten of verschijnselen en/of ESR >30 mm/uur - Verhoging van prednisondosis benodigd. Remissie: afwezigheid van 'flare' en normalisering van CRP. Aanhoudende remissie: remissie van week 12 tot week 52 - Patiënten moeten zich houden aan de in het protocol gedefinieerde afbouwende prednisonbehandeling
[1] analyse van de tijd (in dagen) tussen klinische remissie en eerste 'flare' van de ziekte
[2] p-waarden zijn vastgesteld met behulp van een Van Elteren-analyse voor non-parametrische gegevens
§ statistische analysen niet uitgevoerd
N/A = Niet van toepassing ('not applicable')
HR = Hazard Ratio
BI = Betrouwbaarheidsinterval
s.c. = subcutaan

Resultaten gerelateerd aan kwaliteit van leven
In onderzoek WA28119 waren de SF-36 resultaten verdeeld in fysieke en mentale component samenvattende scores (respectievelijk PCS en MCS). De gemiddelde verandering in PCS vanaf baseline tot week 52 was hoger (liet meer verbetering zien) in de groepen met wekelijkse en om de week behandeling met tocilizumab subcutaan [respectievelijk 4,10 en 2,76] dan in de twee placebogroepen [placebo plus in 26 weken afbouwend: -0,28; placebo plus in 52 weken afbouwend: -1,49], hoewel alleen de vergelijking tussen de groep met wekelijks tocilizumab plus in 26 weken afbouwende prednisonbehandeling en de placebogroep plus in 52 weken afbouwende prednisonbehandeling (5,59; 99%-BI: 8,6; 10,32) een statistisch significant verschil liet zien (p = 0,0024). Voor MCS was de gemiddelde verandering vanaf baseline tot week 52 voor de groepen met wekelijkse en om de week behandeling met tocilizumab [respectievelijk 7,28 en 6,12] hoger dan in de placebogroep plus in 52 weken afbouwende prednisonbehandeling [2,84] (hoewel de verschillen niet statistisch significant waren [wekelijks p = 0,0252; om de week p = 0,1468]) en was vergelijkbaar met de placebogroep plus in 26 weken afbouwende prednisonbehandeling [6,67].

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

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

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

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

Intraveneus gebruik
RA-patiënten

Klinische werkzaamheid
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 ACR 20-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 tocilizumabwerden elke 4 weken als monotherapie toegediend. De controlegroep kreeg wekelijks MTX (dosering werd getitreerd vanaf 7,5 mg tot een maximum van 20 mg wekelijks gedurende 8 weken).

In 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 2e jaar. Het primaire eindpunt op week 24 was het percentage patiënten dat een ACR 20-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 5). In onderzoek I werd superioriteit van tocilizumab 8 mg/kg ten opzichte van de actieve vergelijkende behandeling MTX aangetoond.

Het behandeleffect bij de patiënten was vergelijkbaar, onafhankelijk van de reumafactorstatus, leeftijd, geslacht, ras, aantal eerdere behandelingen en de ziektestatus. De tijd tot aanslaan van de behandeling was snel (al binnen twee weken) en de respons bleef verbeteren naarmate de periode van de behandeling voortduurde. Gedurende meer dan 3 jaar is een aanhoudende en duurzame respons waargenomen in de open-label-extensieonderzoeken 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 evaluatie van de patiënt en de arts, *disability index*-score; pijnscore en CRP vergeleken met patiënten die placebo plus MTX of andere DMARD's kregen in alle onderzoeken.

Patiënten in onderzoeken I-V hadden een gemiddelde *Disease Activity Score* (DAS28) van 6,5-6,8 op baseline. Er werd een significante daling in DAS28 ten opzichte van baseline (gemiddelde verbetering) van 3,1-3,4 gezien bij de patiënten behandeld 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 ACR20-, -50- en -70-respons bereikte significant

hoger (respectievelijk 59% vs 50%, 37% vs 27%, 18% vs 11%) bij de tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD vs de tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD behandelde groep (p< 0,03). Zo ook was het percentage de patiënten dat een DAS28-remissie (DAS28 < 2,6) bereikte significant hoger (respectievelijk 31% vs 16%) bij patiënten die met 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 5. ACR-respons bij placebo-/MTX-/DMARD's-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%							

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

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

Radiografische respons
Tijdens 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 6).

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 6. Gemiddelde radiografische verandering in 52 weken in onderzoek II

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

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

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

Resultaten gerelateerd aan gezondheid en kwaliteit van leven
Bij patiënten die met tocilizumab werden behandeld, werd een verbetering gemeld van alle door de patiënt gerapporteerde resultaten (*Health Assessment Questionnaire Disability Index* – HAQ-DI, *Short Form-36* en *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*-vragenlijst). Een statistisch significante verbetering van de HAQ-DI scores werd waargenomen bij patiënten 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 + 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 tocilizumab-groep vergeleken met de groep die met DMARD's is behandeld (p < 0,0001). De gemiddelde hemoglobinespiegel was toegenomen op week 2 en bleef gehandhaafd binnen het normale bereik tot en met week 24.

Tocilizumab versus adalimumab als monotherapie
Tijdens 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 7).

Tabel 7: 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	
Verschil 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 ziekteduur van RA voor alle eindpunten en daarnaast de baseline-waarde voor alle continue eindpunten
[b] 'Non-responder Imputation' gebruikt voor ontbrekende gegevens. 'Multiplicity'-gecontroleerd met gebruik van Bonferroni-Holm-procedure
i.v. = intraveneus
s.c. = subcutaan
ADA = adalimumab
TCZ = tocilizumab

Het totale klinische bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar tussen tocilizumab en adalimumab. Het percentage patiënten met ernstige bijwerkingen was in evenwicht tussen de behandelingsgroepen (tocilizumab11,7% 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).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Intraveneus gebruik
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 ± 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 mcg × uur/ml, dalconcentratie (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 mcg/ml en maximale concentratie (C_{max}) = 182 ± 50,4 mcg/ml en de accumulatieratio's voor de AUC en C_{max} waren klein, respectievelijk 1,32 en 1,09. De accumulatieratio 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 namen toe bij een toename in het lichaamsgewicht. Bij een lichaamsgewicht van ≥ 100 kg waren de voorspelde gemiddelden (± SD) van AUC, C_{min} en C_{max} bij steady-state voor tocilizumab respectievelijk 50.000 ± 16.800 mcg × uur/ml, 24,4 ± 17,5 mcg/ml, en 226 ± 50,3 mcg/ml, wat hoger is dan de gemiddelde blootstellingwaarden voor de hierboven vermelde patiëntenpopulatie (d.z.w. alle lichaamsgewichten). De dosisresponscurve voor tocilizumab vlakt af bij een hogere blootstelling, resulterend in een kleinere toename in de werkzaamheid voor elke stijging van de concentratie zodat een klinisch

belangrijke toename in de werkzaamheid niet werd bewezen bij patiënten die met > 800 mg tocilizumab werden behandeld. Daarom worden doses hoger dan 800 mg per infusie niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).

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

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

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

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

Subcutaan gebruik
De farmacokinetiek van tocilizumab is bepaald met behulp van een farmacokinetische populatieanalyse van een database die bestond uit 3.552 RA-patiënten die gedurende 24 weken behandeld werden met een wekelijkse subcutane injectie van 162 mg, om de week een subcutane injectie van 162 mg of elke 4 weken een intraveneuze infusie van 4 of 8 mg/kg.

De farmacokinetische parameters van tocilizumab veranderden niet in de tijd. Voor de wekelijkse 162 mg dosering waren de voorspelde gemiddelden (± SD) steady-state AUC_{1week}, C_{min} en C_{max} van tocilizumab respectievelijk 7.970 ± 3.432 µg × uur/ml, 43,0 ± 19,8 µg/ml en 49,8 ± 21,0 µg/ml. De accumulatieratio's voor de AUC, C_{min} en C_{max} waren respectievelijk 6,32, 6,30 en 5,27. Steady-state werd bereikt na 12 weken voor de AUC, C_{min} en C_{max}.

Voor de 162 mg dosering om de week waren de voorspelde gemiddelden (± SD) steady-state AUC_{2week}, C_{min} en C_{max} van tocilizumab respectievelijk 3.430 ± 2.660 µg×uur/ml, 5,7 ± 6,8 µg/ml en 13,2 ± 8,8 µg/ml. De accumulatieratio's voor de AUC, C_{min} en C_{max} waren respectievelijk 2,67, 6,02 en 2,12. Steady-state werd bereikt na 12 weken voor de AUC en C_{min}, en na 10 weken voor C_{max}.

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

Eliminatie
Voor de subcutane toediening is de concentratieafhankelijke schijnbare $t_{1/2}$ tot 13 dagen voor de wekelijkse 162 mg en 5 dagen voor de 162 mg om de week voor patiënten met RA in steady-state.

Subcutaan gebruik
sJIA-patiënten

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

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

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

Tabel 8. Voorspelde gemiddelde ± SD PK-parameters bij steady-state na subcutane. toediening bij sJIA

Tocilizumab PK-parameter	**162 mg QW ≥ 30 kg**	**162 mg Q2W Minder dan 30 kg**
C_{max} (µg/ml)	99,8 ± 46,2	134 ± 58,6
C_{min} (µg/ml)	79,2 ± 35,6	65,9 ± 31,3
$C_{gemiddelde}$ (µg/ml)	91,3 ± 40,4	101 ± 43,2
Accumulatie C_{max}	3,66	1,88
Accumulatie C_{min}	4,39	3,21
Accumulatie $C_{gemiddelde}$ of AUC_T*	4,28	2,27

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

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

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

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

Eliminatie
De totale klaring van tocilizumab was concentratieafhankelijk en is de som van de lineaire klaring en de niet-lineaire klaring. De lineaire klaring is geschat als parameter in de farmacokinetische populatieanalyse en was 5,7 ml/uur bij pediatrische patiënten met sJIA. Bij sJIA-patiënten is na subcutane toediening de effectieve $t_{1/2}$ van tocilizumab maximaal 14 dagen voor zowel het QW als het Q2W subcutane 162 mg-regime gedurende een doseringsinterval bij steady-state.

Subcutaan gebruik
pJIA-patiënten

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

Tabel 9. Voorspelde gemiddelde ± SD PK-parameters bij steady-state na subcutane toediening bij pJIA

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

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

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

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

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

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

Na subcutane toediening bij pJIA-patiënten is de effectieve $t_{1/2}$ van tocilizumab tot 10 dagen voor patiënten die < 30 kg wegen (162 mg subcutaan Q3W regime) en tot 7 dagen voor patiënten die 30 kg of meer wegen (162 mg subcutaan Q2W regime) gedurende een doseringsinterval in steady-state. Na intraveneuze toediening ondergaat tocilizumab een bifasische eliminatie vanuit de circulatie. De totale klaring van tocilizumab was concentratieafhankelijk en is de som van de lineaire klaring en de niet-lineaire klaring. De lineaire klaring is geschat als parameter in de farmacokinetische populatieanalyse en was 6,25 ml/uur. De concentratieafhankelijke niet-lineaire klaring speelt een belangrijke rol bij lagere tocilizumab-concentraties. Zodra de niet-lineaire klaringsroute verzadigd is, bij hogere concentraties tocilizumab, verloopt de klaring voornamelijk lineair.

Subcutaan gebruik
GCA-patiënten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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-apen of bij IL-6-deficiënte muizen.

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine (voor pH aanpassingen)
L-histidine monohydrochloride monohydraat (voor pH aanpassingen)
L-arginine/L-arginine hydrochloride
L-methionine
Polysorbaat 80 (E 433)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

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

De datum en het tijdstip waarop de voorgevulde pen met verpakking uit de koelkast wordt gehaald, moeten op de verpakking worden genoteerd. Gooi de pen weg als deze langer dan 2 weken buiten de koelkast is bewaard. Gebruik geen externe warmtebronnen zoals heet water om de voorgevulde pen op te warmen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

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

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

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

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

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12 februari 2026

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