

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 20 mg tocilizumab

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

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

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

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

### Hulpstoffen met bekend effect:

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

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Helder tot bijna doorschijnende, kleurloze tot lichtgele oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

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

RoActemra is geïndiceerd voor de behandeling van coronavirusziekte 2019 (COVID-19) bij volwassenen die systemische corticosteroïden krijgen en die aanvullende zuurstof of mechanische beademing nodig hebben.

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

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

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

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

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

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

### Dosering RA-patiënten

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

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

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

Dosisaanpassingen als gevolg van laboratoriumafwijkingen (zie rubriek 4.4)

- Leverenzymafwijkingen

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

- Laag absoluut aantal neutrofielen (ANC)

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

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

- Laag aantal trombocyten

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

### COVID-19-patiënten

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

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

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

Type laboratoriumonderzoek	Laboratoriumwaarde	Actie
Leverenzymen	≥ 10 x ULN	Toediening van RoActemra wordt niet aanbevolen
Absoluut aantal neutrofielen	< 1 x 10 <sup>9</sup> /l	
Aantal trombocyten	< 50 x 10 <sup>3</sup> /µl	

### Cytokine-release syndrome (CRS) (volwassenen en pediatrie patiënten)

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

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

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

### Speciale populaties

#### *Pediatrie patiënten:*

#### *sJIA-patiënten*

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

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

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

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

- **Leverenzymafwijkingen**

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

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

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

- Laag aantal trombocyten

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

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

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

#### *pJIA-patiënten*

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

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

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

- Leverenzymafwijkingen

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

- Laag absoluut aantal neutrofielen (ANC)

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

- Laag aantal trombocytten

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



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

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

#### *Ouderen*

Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk bij oudere patiënten  $\geq 65$  jaar.

#### *Verminderde nierfunctie*

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

#### *Verminderde leverfunctie*

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

#### Wijze van toediening

Na verdunning dient RoActemra voor RA-, sJIA-, pJIA-, CRS- en COVID-19-patiënten als intraveneuze infusie te worden toegediend gedurende 1 uur.

RA-, sJIA-, pJIA-, CRS- en COVID-19-patiënten  $\geq 30$  kg

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

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

sJIA-, pJIA- en CRS-patiënten  $< 30$  kg

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

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

Wanneer klachten en symptomen van een infusiegerelateerde reactie optreden, vertraag of stop dan de infusie en dien onmiddellijk passende medicatie/ondersteunende zorg toe, zie rubriek 4.4.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Terugvinden herkomst*

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

RA, pJIA en sJIA patiënten

#### *Infecties*

Ernstige en soms fatale infecties zijn gemeld bij patiënten die immunosuppressiva kregen, waaronder RoActemra (zie rubriek 4.8, Bijwerkingen). Een behandeling met RoActemra mag niet worden gestart bij patiënten met actieve infecties (zie rubriek 4.3). Indien de patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, moet de behandeling met RoActemra worden onderbroken totdat de infectie onder controle is (zie

rubriek 4.8). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de nodige voorzichtigheid betrachten wanneer wordt overwogen om RoActemra te gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van terugkerende of chronische infecties of bij patiënten met onderliggende aandoeningen die predisponerend kunnen zijn voor infecties (bijv. diverticulitis, diabetes en interstitiële longziekte).

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

#### *Tuberculose*

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

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

#### *Virale reactivatie*

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

#### *Complicaties van diverticulitis*

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

#### *Overgevoeligheidsreacties*

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

#### *Actieve leveraandoening en verminderde leverfunctie*

Behandeling met RoActemra, met name bij gelijktijdige toediening met MTX, kan worden geassocieerd met een stijging van de levertransaminasen. Daarom moet de nodige voorzichtigheid

betracht worden wanneer een behandeling wordt overwogen bij patiënten met een actieve leveraandoening of een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2 en 4.8).

#### *Levertoxiciteit*

Voorbijgaande of intermitterende lichte en matige stijgingen van levertransaminasen zijn vaak gemeld bij behandeling met RoActemra (zie rubriek 4.8). Een toename in frequentie van deze stijgingen werd waargenomen wanneer een potentieel hepatotoxisch middel (bijv. MTX) in combinatie met RoActemra werd gebruikt. Andere leverfunctietesten, waaronder bilirubine, moeten worden overwogen wanneer dit klinisch geïndiceerd is.

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

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

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

#### *Hematologische afwijkingen*

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

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

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

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

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

#### *Lipideparameters*

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

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

#### *Neurologische aandoeningen*

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

#### *Maligniteiten*

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

#### *Vaccinaties*

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

#### *Cardiovasculair risico*

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

#### *Combinatie met TNF-antagonisten*

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

#### *Natrium*

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

#### COVID-19-patiënten

- De werkzaamheid van RoActemra is niet vastgesteld voor de behandeling van COVID-19-patiënten die geen verhoogde CRP-waarden hebben, zie rubriek 5.1.
- RoActemra mag niet worden toegediend aan COVID-19-patiënten die geen systemische corticosteroiden krijgen, omdat een toename van overlijden in deze subgroep niet kan worden uitgesloten, zie rubriek 5.1.

#### *Infecties*

Aan patiënten met COVID-19 mag RoActemra niet worden toegediend als patiënten een andere gelijktijdige actieve, ernstige infectie hebben. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de nodige voorzichtigheid betrachten wanneer wordt overwogen om RoActemra te gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van terugkerende of chronische infecties of bij patiënten met onderliggende aandoeningen die predisponerend kunnen zijn voor infecties (bijv. diverticulitis, diabetes en interstitiële longziekte).

### *Levertoxiciteit*

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

### *Hematologische afwijkingen*

Het wordt niet aanbevolen de behandeling toe te dienen aan patiënten met COVID-19 die een ANC < 1 x 10<sup>9</sup>/l of een aantal trombocyten van < 50 x 10<sup>3</sup>/µl ontwikkelen. Neutrofielen en trombocyten moeten worden gecontroleerd conform de huidige reguliere medische zorg, zie rubriek 4.2.

### Pediatrische patiënten

#### *sJIA-patiënten*

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

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

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

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

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

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

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

### Zwangerschap

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

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

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

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

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

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

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen (voorkomend bij  $\geq 5\%$  van de patiënten behandeld met tocilizumab-monotherapie of in combinatie met DMARD's bij RA, sJIA, pJIA en CRS) 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.

De meest gerapporteerde bijwerkingen (voorkomend bij  $\geq 5\%$  van de patiënten behandeld met tocilizumab voor COVID-19) waren een stijging van de levertransaminasen, constipatie en een urineweginfectie.

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken en/of spontane meldingen na het op de markt brengen van RoActemra en meldingen uit de literatuur en niet-interventionele onderzoeksprogramma's zijn weergegeven in tabel 1 en tabel 2 naar MedDRA-systeem/orgaanklasse. De bijbehorende frequentie categorie van elke bijwerking is gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) of zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

### RA-patiënten

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

De dubbelblinde gecontroleerde periode was 6 maanden bij vier studies (studies I, III, IV en V) en was maximaal 2 jaar bij één studie (studie II). In de dubbelblinde gecontroleerde studies kregen 774

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

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

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

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentiegroepen en voorkeurstermen			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste-luchtweginfecties	Cellulitis, Pneumonie, Orale herpes simplex, Herpes zoster	Diverticulitis	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Leukopenie, Neutropenie, Hypofibrinogenemie		
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylaxie (fataal) <sup>1, 2,3</sup>
Endocriene aandoeningen			Hypothyreoïdie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypercholesterolemie*		Hypertriglyceridemie	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, Duizeligheid		
Oogaandoeningen		Conjunctivitis		
Bloedvataandoeningen		Hypertensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoesten, Dyspneu		
Maagdarmstelselaandoeningen		Buikpijn, Ulceraties van de mond, Gastritis	Stomatitis, Maagulcus	
Lever- en galaandoeningen				Geneesmiddelgeïnduceerde leverschade, Hepatitis, Geelzucht. Zeer zelden: Leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, Pruritus, Urticaria		Stevens-Johnson-syndroom <sup>3</sup>
Nier- en urinewegaandoeningen			Nefrolithiase	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Perifeer oedeem, Overgevoeligheidsreactie		
Onderzoeken		Stijging levertransaminasen, Gewichtstoename, Stijging totaal bilirubine*		

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

<sup>1</sup> Zie rubriek 4.3

<sup>2</sup> Zie rubriek 4.4

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



### *Infecties*

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

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

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

### *Interstitiële longziekte*

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

### *Gastro-intestinale perforatie*

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

### *Infusiegerelateerde reacties*

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

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

### *Immunogeniciteit*

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

### *Hematologische afwijkingen*

#### *Neutrofielen*

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

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

#### *Trombocyten*

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

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

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

#### *Stijging van levertransaminasen*

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

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

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

#### *Lipideparameters*

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

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

#### *Maligniteiten*

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

#### *Huidreacties*

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

#### Patiënten met COVID-19

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

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

*Tabel 2: Lijst van bijwerkingen<sup>1</sup> die zijn vastgesteld op basis van de gepoolde, op veiligheid evalueerbare populatie van de klinische onderzoeken naar RoActemra bij patiënten met COVID-19<sup>2</sup>*

<b>MedDRA systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen		Urineweginfectie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypokaliëmie
Psychische stoornissen		Angst, Insomnia
Bloedvataandoeningen		Hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen		Constipatie, Diarree, Misselijkheid
Lever- en galaandoeningen		Stijging van de levertransaminasen

<sup>1</sup> Patiënten tellen één keer voor elke categorie, onafhankelijk van het aantal bijwerkingen

<sup>2</sup> Inclusief toegekende bijwerkingen die zijn gemeld in onderzoeken WA42511, WA42380 en ML42528

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Infecties*

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

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

### Afwijkingen in laboratoriumonderzoek

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

### sJIA- en pJIA-patiënten

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

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

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

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

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

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

### pJIA-patiënten

Het veiligheidsprofiel van intraveneus RoActemra bij pJIA is onderzocht bij 188 patiënten van 2 tot 17 jaar oud. De totale blootstelling van de patiënt was 184,4 patiëntjaren. De frequentie van bijwerkingen bij pJIA-patiënten wordt weergegeven in tabel 3. De bijwerkingen bij pJIA-patiënten waren vergelijkbaar met die waargenomen bij RA- en sJIA-patiënten, zie rubriek 4.8. Voorvallen van nasofaryngitis, hoofdpijn, misselijkheid en verlaagd aantal neutrofielen werden vaker gemeld bij de pJIA-populatie dan bij de volwassen RA-populatie. Voorvallen van verhoogd cholesterol werden minder vaak gemeld bij de pJIA-populatie dan bij de volwassen RA-populatie.

### *Infecties*

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

### *Infusiegerelateerde reacties*

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

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

### *Immunogeniciteit*

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

### *Neutrofielen*

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

### *Trombocyten*

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

### *Stijging van levertransaminasen*

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

### *Lipideparameters*

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

### *sJIA-patiënten*

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

In het algemeen waren de bijwerkingen bij sJIA-patiënten vergelijkbaar met die gezien bij RA-patiënten, zie rubriek 4.8. De frequentie van bijwerkingen bij sJIA-patiënten wordt weergegeven in tabel 3. Patiënten met sJIA hadden vaker nasofaryngitis, een verlaagd aantal neutrofielen, verhoogde levertransaminasen en diarree vergeleken met de volwassen RA-populatie. Voorvallen van verhoogd cholesterol werden minder vaak gemeld bij de sJIA-populatie dan bij de volwassen RA-populatie.

#### *Infecties*

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

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

#### *Infusiegerelateerde reacties*

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

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

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

#### *Immunogeniciteit*

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

#### *Neutrofielen*

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

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

#### *Trombocyten*

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

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

### *Stijging van levertransaminasen*

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

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

### *Immunoglobuline-G*

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

### *Lipideparameters*

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

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

### CRS-patiënten

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

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

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

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

### Pediatrische patiënten

Er zijn geen gevallen van een overdosis waargenomen bij kinderen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

### Werkingsmechanisme

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

### Farmacodynamische effecten

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

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

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

### RA-patiënten

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

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



een ACR20-respons had bereikt. Co-primaire eindpunten waren preventie van gewrichtsschade en verbetering van lichamelijk functioneren op week 52 en week 104.

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

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

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

#### *Klinische respons*

In alle studies bereikten de patiënten die met tocilizumab 8 mg/kg werden behandeld een statistisch significant hoger ACR20, -50 en -70-responspercentage na 6 maanden vergeleken met de controlegroep (tabel 4). In studie I werd superioriteit van tocilizumab ten opzichte van de actieve vergelijkende behandeling MTX aangetoond.

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

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

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

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

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

Week	Studie I AMBITION		Studie II LITHE		Studie III OPTION		Studie IV TOWARD		Studie V RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg g	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
<b>ACR20</b>										
24	70 %** *	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
<b>ACR50</b>										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
<b>ACR70</b>										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Methotrexaat

PBO - Placebo

DMARD - Disease modifying anti-rheumatic drug

\*\* -  $p < 0,01$ , TCZ vs. PBO + MTX / DMARD

\*\*\* -  $p < 0,0001$ , TCZ vs. PBO + MTX / DMARD

#### Belangrijke klinische respons

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

#### Radiografische respons

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

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

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

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

PBO - Placebo

MTX - Methotrexaat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Joint space narrowing

\* -  $p \leq 0,0001$ , TCZ vs. Placebo + MTX

\*\* -  $p < 0,005$ , TCZ vs. Placebo + MTX

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

#### *Resultaten gerelateerd aan gezondheid en kwaliteit van leven*

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

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

#### *Hemoglobinespiegels*

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

#### *Tocilizumab versus adalimumab als monotherapie*

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

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

*Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten voor studie VI (WA19924)*

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

<sup>a</sup> p-waarde is aangepast voor locatie en ziekte duur van RA voor alle eindpunten en daarnaast de baseline-waarde voor alle continue eindpunten

<sup>b</sup> 'Non-responder Imputation' gebruikt voor ontbrekende gegevens. 'Multiplicity'-gecontroleerd met gebruik van Bonferroni-Holm-procedure

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

#### MTX-naïeve, vroege RA

Tijdens studie VII (WA 19926), een 2 jaar durende studie met de geplande primaire analyse in week 52, werden 1162 MTX-naïeve volwassen patiënten geëvalueerd met matige tot ernstige, actieve vroege RA (gemiddelde ziekteduur  $\leq 6$  maanden). Ongeveer 20% van de patiënten werd voorafgaand behandeld met DMARD's anders dan MTX. Deze studie evalueerde gedurende 104 weken de werkzaamheid van intraveneuze tocilizumab van 4 of 8 mg/kg elke 4 weken/MTX-combinatietherapie, 8 mg/kg intraveneus tocilizumab als monotherapie en MTX-monotherapie in het verminderen van de klachten en symptomen en de progressiesnelheid van gewrichtsschade. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat DAS28-remissie ( $\text{DAS28} < 2,6$ ) behaalde in week 24. Een significant groter percentage van de patiënten in de groepen die behandeld werden met tocilizumab 8 mg/kg + MTX en tocilizumab-monotherapie bereikte het primaire eindpunt, in vergelijking met MTX-monotherapie. Voor de belangrijkste secundaire eindpunten liet de groep die behandeld werd met tocilizumab 8 mg/kg + MTX ook statistisch significante resultaten zien. In vergelijking met MTX-monotherapie werden numeriek hogere responsen waargenomen bij de groep die behandeld werd met tocilizumab 8 mg/kg monotherapie bij alle secundaire eindpunten, waaronder radiografische eindpunten. In deze studie werden de ACR-/EULAR-remissie (*Boolean* en *Index*) ook geanalyseerd als vooraf gespecificeerde verkennende eindpunten, waarbij hogere responsen werden waargenomen in de groepen die behandeld werden met tocilizumab. De resultaten van onderzoek VII zijn weergegeven in tabel 7.

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

			TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo N = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288	Placebo + MTX N = 287
<b>Primair eindpunt</b>						
DAS28-remissie						
	Week 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
<b>Belangrijke secundaire eindpunten</b>						
DAS28-remissie						
	Week 52	ACR, n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
	Week 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
		ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
		ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
	Week 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
		ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
		ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (gecorrigeerde gemiddelde verandering t.o.v. baseline)						
	Week 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
<b>Radiografische eindpunten (gemiddelde verandering t.o.v. baseline)</b>						
	Week 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
		Erosion Score	0,05**	0,15	0,25	0,63
		JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
	Radiografische Non-Progressie n (%) (verandering t.o.v. baseline in mTSS of ≤0)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
<b>Verkennde eindpunten</b>						
Week 24:						
	ACR-/EULAR-Boolean-remissie, n (%)		47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
	ACR-/EULAR-Index-remissie, n (%)		73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Week 52:						
	ACR-/EULAR-Boolean-remissie, n (%)		59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	ACR-/EULAR-Index-remissie, n (%)		83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modified Total Sharp Score

JSN - Joint space narrowing

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

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

## COVID-19

### Klinische werkzaamheid

#### RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) – onderzoek consortium bij in het ziekenhuis opgenomen volwassen patiënten met de diagnose COVID-19

RECOVERY was een groot, gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, multicenter platformonderzoek dat is uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van mogelijke behandelingen bij in het ziekenhuis opgenomen volwassen patiënten met ernstige COVID-19. Alle geschikte patiënten kregen reguliere zorg en ondergingen een eerste

(hoofd)randomisatie. Voor het onderzoek geschikte patiënten hadden een klinisch vermoede of door het laboratorium bevestigde SARS-CoV-2-infectie en er waren geen medische contra-indicaties voor een van de behandelingen. Patiënten met klinisch bewijs van progressieve COVID-19 (gedefinieerd als een zuurstofsaturatie van < 92% bij kamerlucht of het krijgen van zuurstofbehandeling en een CRP  $\geq$  75 mg/l) kwamen in aanmerking voor een tweede randomisatie voor het krijgen van intraveneus tocilizumab of alleen reguliere zorg.

Werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd bij de *intention-to-treat* (ITT)-populatie die bestond uit 4116 patiënten die werden gerandomiseerd: 2022 patiënten werden ingedeeld in de groep met tocilizumab + reguliere zorg en 2094 patiënten in de groep met alleen reguliere zorg. De demografische gegevens en ziektekenmerken op baseline van de ITT-populatie waren goed in evenwicht tussen de behandelgroepen. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 63,6 jaar (standaarddeviatie [SD] 13,6 jaar). De meerderheid van de patiënten was man (67%) en blank (76%). De mediane (variatiebreedte) CRP-spiegel was 143 mg/l (75-982).

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

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

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

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

## Pediatrische patiënten

### sJIA-patiënten

#### *Klinische werkzaamheid*

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

Patiënten (behandeld met of zonder MTX) werden gerandomiseerd (tocilizumab:placebo = 2:1) naar één van twee behandelingsgroepen, 75 patiënten kregen elke twee weken een infusie met tocilizumab, van 8 mg/kg voor patiënten  $\geq$  30 kg of van 12 mg/kg voor patiënten < 30 kg, en 37 patiënten waren aangewezen om elke twee weken een infusie met placebo te krijgen. Minderen van corticosteroiden was vanaf week zes toegestaan voor patiënten die een JIA ACR70-respons hadden bereikt. Na

12 weken of bij overzetten vanwege erger worden van de ziekte, werden patiënten behandeld in de open label fase met een dosering passend bij het gewicht.

#### Klinische respons

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

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

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

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

<sup>1</sup> $p < 0,0001$ , tocilizumab vs. placebo

#### *Systemische effecten*

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

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

#### *Minderen van corticosteroiden*

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

#### *Resultaten gerelateerd aan gezondheid en kwaliteit van leven*

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

#### *Laboratoriumparameters*

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

### *pJIA-patiënten*

#### Klinische werkzaamheid

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

#### Klinische respons

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

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

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

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

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

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

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



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

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

*Tabel 10. Aantal en percentage patiënten met een JIA ACR30- 'flare' en percentage patiënten met JIA ACR30, -50, -70 en -90-respons op week 40, ingedeeld naar eerder gebruik van een biologisch geneesmiddel (ITT-populatie – studie deel II)*

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

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

### CRS

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

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

### COVID-19

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Intraveneus gebruik

#### RA-patiënten

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

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

#### COVID-19-patiënten

De farmacokinetiek van tocilizumab is bepaald met behulp van een farmacokinetische populatieanalyse van een database die bestond uit 380 volwassen COVID-19-patiënten in onderzoek WA42380 (COVACTA) en onderzoek CA42481 (MARIPOSA) die behandeld werden met één infusie tocilizumab 8 mg/kg of twee infusies met een interval van ten minste 8 uur. De volgende parameters (voorspelde gemiddelde  $\pm$  SD) zijn geschat voor een dosis tocilizumab 8 mg/kg: oppervlakte onder de curve gedurende 28 dagen ( $AUC_{0-28}$ ) =  $18.312 (5184)$  uur• $\mu$ g/ml, concentratie op dag 28 ( $C_{\text{dag}28}$ ) =  $0,934 (1,93)$   $\mu$ g/ml en maximale concentratie ( $C_{\max}$ ) =  $154 (34,9)$   $\mu$ g/ml. De  $AUC_{0-28}$ ,  $C_{\text{dag}28}$  en  $C_{\max}$  na twee doses tocilizumab 8 mg/kg met een interval van 8 uur zijn ook geschat (voorspelde gemiddelde  $\pm$  SD): respectievelijk  $42.240 (11.520)$  uur• $\mu$ g/ml en  $8,94 (8,5)$   $\mu$ g/ml en  $296 (64,7)$   $\mu$ g/ml.

#### Distributie

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

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

### Eliminatie

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

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

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

### Lineariteit

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

### Speciale populaties

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

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

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

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

### *sJIA-patiënten:*

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

Tabel 11 Voorspelde gemiddelde  $\pm$  SD farmacokinetische (PK)-parameters bij steady-state na i.v. toediening bij sJIA

RoActemra PK-parameter	8 mg/kg Q2W $\geq$ 30 kg	12 mg/kg Q2W < 30 kg
C <sub>max</sub> (µg/ml)	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
C <sub>dal</sub> (µg/ml)	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
C <sub>gemiddelde</sub> (µg/ml)	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
Accumulatie C <sub>max</sub>	1,42	1,37
Accumulatie C <sub>dal</sub>	3,20	3,41
Accumulatie C <sub>gemiddelde</sub> of AUC <sub><math>\tau</math></sub> *	2,01	1,95

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

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

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

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

#### pJIA-patiënten:

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

Tabel 12 Voorspelde gemiddelde  $\pm$  SD PK-parameters bij steady-state na i.v. toediening bij pJIA

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

\* $\tau$  = 4 weken voor i.v. regimes

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

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sucrose  
Polysorbaat 80  
Dinatriumfosfaat dodecahydraat  
Natrium diwaterstoffosfaat dihydraat  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

*Ongeopende injectieflacon:* 36 maanden

*Verdund product:* Na verdunning is de bereide oplossing voor infusie fysisch en chemisch stabiel in natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie.

Het kan 24 uur worden bewaard bij een temperatuur van 30°C en tot 2 weken in de koelkast bij een temperatuur van 2°C – 8°C.

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

#### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

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

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

#### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

##### Instructies voor verdunning vóór de toediening

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

##### RA-,CRS-patiënten ( $\geq 30$ kg) en COVID-19

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

##### Gebruik bij pediatrie patiënten

##### sJIA-, pJIA- en CRS-patiënten $\geq 30$ kg

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

##### sJIA- en CRS-patiënten $< 30$ kg

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

#### pJIA-patiënten < 30 kg

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

RoActemra injectieflacons zijn voor eenmalig gebruik.

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 januari 2009

Datum van laatste verlenging: 25 september 2013

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

De oplossing is kleurloos tot lichtgeel.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

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

RoActemra is geïndiceerd voor de behandeling van actieve systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA) bij patiënten van 1 jaar en ouder met een ontoereikende respons op eerdere behandeling met NSAID's en systemische corticosteroiden. RoActemra kan als monotherapie worden gegeven (in geval van intolerantie voor MTX of wanneer behandeling met MTX niet geschikt is) of in combinatie met MTX.

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

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



## 4.2 Dosering en wijze van toediening

De subcutane formulering van tocilizumab wordt toegediend door middel van een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik, voorzien van een naald met veiligheidsmechanisme. De 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 eerste injectie moet toegediend worden onder toezicht van een gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Een patiënt of ouder/voogd mag alleen zelf injecteren met RoActemra als de arts beslist dat dit kan en als de patiënt of ouder/voogd toestemming geeft voor medische controle, indien nodig, en getraind is in de juiste injectietechniek.

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

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

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

### Dosering

#### RA

De aanbevolen subcutane dosering is 162 mg eenmaal per week.

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

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

#### GCA

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

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

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

## RA en GCA

### Dosisaanpassingen als gevolg van laboratoriumafwijkingen (zie rubriek 4.4)

- Leverenzymafwijkingen

Laboratorium-waarde	Actie
> 1 tot 3 x <i>Upper Limit of Normal</i> (ULN)	<p>Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte DMARD's (RA) of immunomodulerende middelen (GCA), indien aangewezen.</p> <p>Bij aanhoudende stijging binnen dit bereik, verlaag de RoActemra doseringsfrequentie naar een injectie om de week of onderbreek de behandeling met RoActemra totdat de alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) zijn genormaliseerd.</p> <p>Herstart de behandeling met een injectie elke week of om de week, indien klinisch verantwoord.</p>
> 3 tot 5 x ULN	<p>Onderbreek de behandeling met RoActemra tot de waarde van &lt; 3 x ULN is bereikt en volg de hierboven beschreven aanbevelingen voor de waarde &gt; 1 tot 3 x ULN.</p> <p>Bij een aanhoudende stijging van &gt; 3 x ULN (bevestigd middels herhaald testen, zie rubriek 4.4); staak de behandeling met RoActemra.</p>
> 5 x ULN	Staak de behandeling met RoActemra.

- Laag absoluut aantal neutrofielen (ANC)

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

Laboratorium-waarde (cellen $\times 10^9/l$ )	Actie
ANC > 1	Handhaaf de dosering.
ANC 0,5 tot 1	<p>Onderbreek de behandeling met RoActemra.</p> <p>Wanneer het ANC toeneemt tot &gt; <math>1 \times 10^9/l</math>; hervat de behandeling met RoActemra met een dosering om de week en verhoog tot een injectie elke week, indien klinisch verantwoord.</p>
ANC < 0,5	Staak de behandeling met RoActemra.

- Laag aantal trombocyten

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

## RA en GCA

### Gemiste dosis

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

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

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

#### *Verminderde nierfunctie*

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

#### *Verminderde leverfunctie*

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

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

#### *sJIA-patiënten:*

De aanbevolen dosering bij patiënten ouder dan 1 jaar is 162 mg subcutaan eenmaal per week bij patiënten die 30 kg of meer wegen, of 162 mg subcutaan eenmaal per 2 weken bij patiënten die minder dan 30 kg wegen.

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

#### *pJIA-patiënten:*

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

### Dosisaanpassingen als gevolg van laboratoriumafwijkingen (sJIA en pJIA)

Indien aangewezen, moet de dosis van gelijktijdig gebruikte MTX en/of andere geneesmiddelen worden aangepast of moet het gebruik ervan gestaakt worden en moet dosering met tocilizumab worden onderbroken totdat de klinische situatie geëvalueerd is. Aangezien er bij sJIA of pJIA veel comorbiditeit is die invloed kan hebben op laboratoriumwaardes, moet de beslissing om te stoppen met tocilizumab bij een laboratoriumafwijking gebaseerd zijn op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

- Leverenzymafwijkingen

<b>Laboratorium-waarde</b>	<b>Actie</b>
> 1 tot 3 x ULN	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen.  Bij aanhoudende stijgingen binnen dit bereik, onderbreek de behandeling met RoActemra totdat ALAT/ASAT zijn genormaliseerd.
> 3 x ULN tot 5 x ULN	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen.  Onderbreek de behandeling met RoActemra tot de waarde van < 3 x ULN is bereikt en volg de hierboven beschreven aanbevelingen voor de waarde > 1 tot 3 x ULN.
> 5 x ULN	Staaak de behandeling met RoActemra.  Een beslissing om de behandeling met RoActemra bij sJIA of pJIA te staken vanwege een laboratoriumafwijking moet gebaseerd worden op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

- Laag absoluut aantal neutrofielen (ANC)

<b>Laboratorium-waarde (cellen x 10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>Actie</b>
ANC > 1	Handhaaf de dosering.
ANC 0,5 tot 1	Onderbreek de behandeling met RoActemra.  Wanneer het ANC toeneemt tot > 1 x 10 <sup>9</sup> /l, hervat de behandeling met RoActemra
ANC < 0,5	Staaak de behandeling met RoActemra  Een beslissing om de behandeling met RoActemra bij sJIA of pJIA te staken vanwege een laboratoriumafwijking moet gebaseerd worden op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

- Laag aantal trombocyten

Laboratorium-waarde (cellen x 10 <sup>3</sup> /μl)	Actie
50 tot 100	<p>Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen.</p> <p>Onderbreek de behandeling met RoActemra</p> <p>Wanneer het trombocytenaantal &gt; 100 x 10<sup>3</sup>/μl is, hervat de behandeling met RoActemra.</p>
< 50	<p>Stak de behandeling met RoActemra.</p> <p>Een beslissing om de behandeling met RoActemra bij sJIA of pJIA te staken vanwege een laboratoriumafwijking moet gebaseerd worden op de medische beoordeling van de individuele patiënt.</p>

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

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

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

#### Gemiste dosis

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

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

#### Wijze van toediening

RoActemra is voor subcutaan gebruik.

Patiënten mogen zichzelf injecteren met RoActemra na adequate training in de injectietechniek en wanneer hun arts beslist dat dit kan. De gehele inhoud (0,9 ml) van de voorgevulde spuit 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 spuit mag niet worden geschud.

Uitgebreide instructies voor de toediening van RoActemra met een voorgevulde spuit 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 voor gebruik bij kinderen met sJIA 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.

##### *Infecties*

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

Oplettendheid voor tijdige detectie van ernstige infecties wordt aanbevolen bij patiënten die met immunosuppressiva zoals RoActemra worden behandeld omdat klachten en symptomen van een acute ontsteking kunnen afnemen als gevolg van onderdrukking van de acutefase-reactiecomponenten. Er moet rekening worden gehouden met de invloed van tocilizumab op C-reactieve proteïne (CRP), neutrofielen en klachten en symptomen van infecties wanneer een patiënt wordt beoordeeld op een potentiële infectie. Patiënten (waaronder jonge kinderen met sJIA of pJIA die mogelijk minder goed in staat zijn om hun symptomen aan te geven) en ouders/voogden van patiënten met sJIA of pJIA moeten worden geïnstrueerd om hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg onmiddellijk te waarschuwen bij het optreden van symptomen die wijzen op het ontstaan van een infectie, zodat de patiënt verzekerd is van een snelle evaluatie en passende behandeling.

##### *Tuberculose*

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

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

### *Virale reactivatie*

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

### *Complicaties van diverticulitis*

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

### *Overgevoeligheidsreacties*

Er zijn ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, gemeld die worden geassocieerd met RoActemra (zie rubriek 4.8). Dergelijke reacties kunnen ernstiger en mogelijk fataal zijn bij patiënten die tijdens eerdere behandeling met RoActemra 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 RoActemra onmiddellijk worden gestopt, gepaste behandeling worden gestart en moet de behandeling met tocilizumab permanent gestaakt worden.

### *Actieve leveraandoening en verminderde leverfunctie*

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

### *Levertoxiciteit*

Voorbijgaande of intermitterende lichte en matige stijgingen van levertransaminasen zijn vaak gemeld bij behandeling met RoActemra (zie rubriek 4.8). Een toename in frequentie van deze stijgingen werd waargenomen wanneer een potentieel hepatotoxisch middel (bijv. MTX) in combinatie met RoActemra werd gebruikt. Andere leverfunctietesten, waaronder bilirubine, moeten worden overwogen wanneer dit klinisch geïndiceerd is.

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

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

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

### *Hematologische afwijkingen*

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

Bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met RoActemra, wordt het starten van de behandeling bij patiënten met een ANC lager dan  $2 \times 10^9/l$  niet aanbevolen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling met RoActemra wordt overwogen bij patiënten met een laag aantal trombocyten (bijv. trombocyten  $< 100 \times 10^3/\mu l$ ). Bij patiënten die een ANC van  $< 0,5 \times 10^9/l$  of een aantal trombocyten van  $< 50 \times 10^3/\mu l$  ontwikkelen, wordt het voortzetten van de behandeling niet aanbevolen.

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

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

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

#### *Lipideparameters*

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

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

#### *Neurologische aandoeningen*

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

#### *Maligniteiten*

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

#### *Vaccinaties*

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

#### *Cardiovasculair risico*

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



### *Combinatie met TNF-antagonisten*

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

### *GCA*

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

### *sJIA*

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

Farmacokinetische populatieanalyses tonen geen invloed aan van MTX, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) of corticosteroïden op de RoActemra-klaring bij RA-patiënten. Bij GCA-patiënten werd geen effect van cumulatieve corticosteroïdedoses op de RoActemra-blootstelling waargenomen.

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

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

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

Wanneer de behandeling met 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 RoActemra bij zwangere vrouwen. Uit een dieronderzoek is bij een hoge dosis een verhoogd risico op spontane abortus/embryo-foetale dood gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

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

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

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

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

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

### Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

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

Tabel 1. Bijwerkingen die optreden bij patiënten behandeld met RoActemra

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentiegroepen en voorkeurstermen			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste-luchtweginfecties	Cellulitis, Pneumonie, Orale herpes simplex, Herpes zoster	Diverticulitis	

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentiegroepen en voorkeurstermen			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Leukopenie, Neutropenie, Hypofibrinogenemie		
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylaxie (fataal) <sup>1,2,3</sup>
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				Geneesmiddelgeïnduceerde leverschade, Hepatitis, Geelzucht. Zeer zelden: Leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, Pruritus, Urticaria		Stevens-Johnson-syndroom <sup>3</sup>
Nier- en urinewegaandoeningen			Nefrolithiase	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectieplaats	Perifeer oedeem, Overgevoeligheidsreactie		
Onderzoeken		Levertransaminasestijging, Gewichtstoename, Stijging totaal bilirubine*		

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

<sup>1</sup> Zie rubriek 4.3

<sup>2</sup> Zie rubriek 4.4

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

### Subcutaan gebruik

#### **RA**

De veiligheid van subcutane RoActemra in RA is onderzocht in een dubbelblinde, gecontroleerde, multicenterstudie, SC-I. SC-I was een non-inferioriteitsstudie waarbij de werkzaamheid en veiligheid van subcutane RoActemra 162 mg, wekelijks toegediend, werd vergeleken met 8 mg/kg intraveneuze

toediening bij 1262 patiënten met RA. Alle patiënten kregen als achtergrondbehandeling *non-biologic* DMARD('s). De veiligheid en immunogeniciteit, waargenomen voor subcutaan toegediende RoActemra, was gelijk aan het bekende veiligheidsprofiel van intraveneus toegediende RoActemra en er werden geen nieuwe of onverwachte bijwerkingen waargenomen (zie tabel 1). Een hogere frequentie van reacties op de injectieplaats werd waargenomen in de subcutaan-armen vergeleken met de placebo subcutane injecties in de intraveneus-armen.

#### *Reacties op de injectieplaats*

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

#### *Immunogeniciteit*

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

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

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

#### *Hematologische afwijkingen*

##### *Neutrofielen*

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

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

##### *Trombocyten*

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

##### *Stijging van levertransaminasen*

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

##### *Lipideparameters*

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

### **sJIA (SC)**

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

#### *Infecties*

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

#### *Reacties op de injectieplaats*

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

#### *Immunogeniciteit*

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

#### *Laboratoriumafwijkingen*

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

#### *Lipideparameters*

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

### **pJIA (SC)**

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

#### *Infecties*

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

### *Reacties op de injectieplaats*

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

### *Immunogeniciteit*

In het subcutaan RoActemra-onderzoek ontwikkelde 5,8% (3/52) positieve neutraliserende anti-tocilizumabantilichamen zonder dat een ernstige of klinisch significante 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 RoActemra trad een verlaging van het aantal neutrofielen tot onder de  $1 \times 10^9/l$  op bij 15,4% van de patiënten die behandeld werden met RoActemra subcutaan. Een verhoging van ALAT of ASAT van  $\geq 3 \times \text{ULN}$  trad op bij respectievelijk 9,6% en 3,8% van de patiënten die werden behandeld met RoActemra subcutaan. Geen van de patiënten die behandeld werden met RoActemra subcutaan had een verlaging van het aantal trombocyten tot  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ .

### *Lipideparameters*

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

### **GCA (SC)**

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

### *Infecties*

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

### *Reacties op de injectieplaats*

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

### *Immunogeniciteit*

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

### *Hematologische afwijkingen:*

#### *Neutrofielen*

Bij routinematig laboratoriumonderzoek tijdens het 12 maanden durende gecontroleerde klinische onderzoek met RoActemra, had 4% van de patiënten in de wekelijks met RoActemra subcutaan

behandelde groep een verlaagd aantal neutrofielen van onder de  $1 \times 10^9/l$ . Dit werd in geen van de groepen met placebo plus afbouwende prednisonbehandeling waargenomen.

#### *Trombocyten*

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

#### *Stijging van levertransaminasen*

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

#### *Lipideparameters*

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

#### Intraveneus gebruik

##### **RA**

De veiligheid van RoActemra is onderzocht in 5 dubbelblind gecontroleerde fase III-onderzoeken en hun extensieperiodes.

De totale populatie die werd gecontroleerd omvatte alle patiënten uit de dubbelblind 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 dubbelblind gecontroleerde onderzoeken kregen 774 patiënten RoActemra 4 mg/kg in combinatie met MTX, 1870 patiënten kregen RoActemra 8 mg/kg in combinatie met MTX of andere DMARD's en 288 patiënten kregen RoActemra 8 mg/kg als monotherapie.

De totale populatie die werd behandeld met RoActemra omvatte alle patiënten die ten minste één dosis RoActemra hadden ontvangen, of in de dubbelblinde gecontroleerde periode of in de open-label-extensiefase van de onderzoeken. Van de 4009 patiënten in deze populatie kregen 3577 patiënten een behandeling gedurende ten minste 6 maanden, 3296 gedurende ten minste één jaar, 2806 gedurende ten minste 2 jaar en 1222 gedurende 3 jaar.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Infecties*

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

In de 6 maanden durende gecontroleerde klinische studies, was het aantal gemelde ernstige infecties met RoActemra 8 mg/kg plus DMARD's 5,3 voorvallen per 100 patiëntjaren blootstelling vergeleken met 3,9 voorvallen per 100 patiëntjaren blootstelling bij de placebo plus DMARD-groep. In het monotherapie onderzoek was het aantal gemelde ernstige infecties 3,6 voorvallen per 100 patiëntjaren

blootstelling in de RoActemra-groep en 1,5 voorvallen per 100 patiëntjaren blootstelling bij de MTX-groep.

Bij de totale populatie die werd behandeld met RoActemra was het totale aantal ernstige infecties 4,7 voorvallen per 100 patiëntjaren. De gemelde ernstige infecties, enkele met fatale afloop, waren o.a. 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 studies was het totale aantal gastro-intestinale perforaties 0,26 voorvallen per 100 patiëntjaren bij behandeling met RoActemra. Bij de populatie met langdurige blootstelling was het totaal aantal gastro-intestinale perforaties 0,28 voorvallen per 100 patiëntjaren. Gastro-intestinale perforaties bij gebruik van RoActemra werden voornamelijk gemeld als complicaties van diverticulitis, waaronder gegeneraliseerde purulente peritonitis, lage gastro-intestinale perforaties, fistels en abscessen.

#### *Infusiegerelateerde reacties*

In de 6 maanden durende gecontroleerde studies zijn infusiegerelateerde bijwerkingen (specifieke gebeurtenissen die voorkomen gedurende of binnen 24 uur na infusie) bij 6,9% van de patiënten in de 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 6 van de 3778 patiënten) was verscheidene malen hoger bij de 4 mg/kg dosering vergeleken met de 8 mg/kg dosering. Klinisch significante overgevoeligheidsreacties geassocieerd met RoActemra waarbij staken van de behandeling noodzakelijk was, zijn bij in totaal 13 van de 3778 (0,3%) patiënten gemeld die tijdens de gecontroleerde en open-label klinische studies werden behandeld met RoActemra. Deze reacties werden over het algemeen bij de 2<sup>e</sup> tot aan de 5<sup>e</sup> infusie van tocilizumab waargenomen (zie rubriek 4.4). Anafylaxie met fatale afloop is gemeld tijdens behandeling met RoActemra intraveneus na het toekennen van de handelsvergunning (zie rubriek 4.4).

#### *Immunogeniciteit*

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

#### *Hematologische afwijkingen*

##### *Neutrofielen*

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



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

#### *Trombocyten*

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

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

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

#### *Stijging van levertransaminasen*

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

Toevoeging van potentieel hepatotoxische geneesmiddelen (bijv. MTX) aan RoActemra monotherapie resulteerde in een toename van de frequentie van deze stijgingen. Stijging van ALAT/ASAT > 5 x ULN werd gezien bij 0,7% van de patiënten die behandeld werden met RoActemra monotherapie en bij 1,4% van de patiënten die behandeld werden met RoActemra plus DMARD. Het merendeel van hen staakte de behandeling met 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 RoActemra 8 mg/kg plus DMARD. Een totaal van 5,8% van de patiënten had een verhoging van indirect bilirubine van > 1 tot 2 x ULN en 0,4% had een verhoging van > 2 x ULN.

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

#### *Lipideparameters*

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

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

#### *Maligniteiten*

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

#### *Huidreacties*

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

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

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

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

Tocilizumab bindt specifiek aan zowel oplosbare als membraangebonden IL-6 receptoren (sIL-6R en mIL-6R). Voor tocilizumab is aangetoond dat het de sIL-6R- en de mIL-6R-gemedieerde signalering remt. IL-6 is een pleiotroop pro-inflammatoir cytokine geproduceerd door verschillende typen cellen waaronder T- en B-cellen, monocyt en fibroblasten. IL-6 is betrokken bij verschillende fysiologische processen zoals T-cel-activatie, inductie van 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 onderzoeken met RoActemra, zijn snelle afnames van C-reactieve proteïne (CRP), erythrocytensedimentatiesnelheid (ESR), serum amyloïde A (SAA) en fibrinogeen waargenomen. Analog aan de effecten op de acutefase-reactiecomponenten, is behandeling met RoActemra geassocieerd met reductie van het gehalte aan trombocyten tot binnen de normaalwaarden. Een stijging van de hemoglobinespiegels is geconstateerd, doordat RoActemra de IL-6-gestuurde effecten op de hepcidineproductie verlaagt en daarmee de beschikbaarheid van ijzer verhoogt. Bij patiënten die behandeld zijn met RoActemra zijn al in de tweede week dalingen van de CRP-spiegels gezien tot binnen het normale bereik en deze dalingen hielden tijdens de behandeling aan.

In het klinische GCA-onderzoek WA28119 werd een vergelijkbare snelle afname van CRP en ESR waargenomen, tezamen met lichte verhogingen van de gemiddelde concentratie van hemoglobine per rode bloedcel (*mean corpuscular haemoglobin concentration*, MCHC). Bij gezonde vrijwilligers aan wie doses RoActemra van 2 tot 28 mg/kg intraveneus en 81 tot 162 mg subcutaan werden toegediend, bereikte het absolute aantal neutrofielen het laagste niveau op dag 2 tot 5 na toediening. Daarna herstelden de neutrofielen zich tot de baselinewaarde; dit was dosisafhankelijk.

Patiënten lieten na toediening van RoActemra een vergelijkbare verlaging van het absolute aantal neutrofielen zien, ten opzichte van gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.8).

#### Subcutaan-gebruik

### **RA**

#### Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van subcutaan toegediende RoActemra in het verlichten van de klachten en symptomen van RA en de radiografische respons is onderzocht in 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde, multicenter studies. Voor studie I (SC-I) moesten de patiënten  $\geq$  18 jaar zijn met een

matige tot ernstig actieve RA, die volgens de ACR-criteria gediagnosticeerd was en die op baseline ten minste 4 gevoelige en 4 gezwollen gewrichten hadden. Alle patiënten kregen als achtergrondbehandeling *non-biologic* DMARD('s). Voor studie II (SC-II) moesten de patiënten  $\geq 18$  jaar zijn met een matige tot ernstige actieve RA die volgens de ACR-criteria gediagnosticeerd was en die op baseline ten minste 8 gevoelige en 6 gezwollen gewrichten hadden.

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

### Klinische respons

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

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

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

TCZ = tocilizumab

a = per protocol populatie

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

### *Radiografische respons*

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

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

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

#### *Resultaten gerelateerd aan gezondheid en kwaliteit van leven*

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

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

### **sJIA (SC)**

#### **Klinische werkzaamheid**

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

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

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

### **pJIA (SC)**

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

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

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

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

### **GCA (SC)**

#### **Klinische werkzaamheid**

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

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

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

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

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

Tabel 3. Duur van corticosteroïdebehandeling gedurende screening in onderzoek WA28119

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

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

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

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

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

#### *Secundaire eindpunten*

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

#### *Cumulatieve glucocorticoidendosis*

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

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten van onderzoek WA28119

	<b>Placebo + 26 weken afbouwend prednison N = 50</b>	<b>Placebo + 52 weken afbouwend prednison N = 51</b>	<b>RoActemra wekelijks 162 mg s.c. + 26 weken afbouwend prednison N = 100</b>	<b>RoActemra om de week 162 mg s.c. + 26 weken afbouwend prednison N = 49</b>
<b>Primair eindpunt</b>				
***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)
<b>Belangrijk secundair eindpunt</b>				
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)
<b>Overige secundaire eindpunten</b>				
Tijd tot eerste GCA 'flare' (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' (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' (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' (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' (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' (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 <sup>2</sup> )	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediaan in week 52 (tocilizumabgroepen versus placebo +52 <sup>2</sup> )	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*

	<b>Placebo + 26 weken afbouwend prednison N = 50</b>	<b>Placebo + 52 weken afbouwend prednison N = 51</b>	<b>RoActemra wekelijks 162 mg s.c. + 26 weken afbouwend prednison N = 100</b>	<b>RoActemra om de week 162 mg s.c. + 26 weken afbouwend prednison N = 49</b>
<b>Verkennde eindpunten</b>				
Jaarlijkse voorkomen relapse, week 52 <sup>§</sup>				
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

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

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

<sup>§</sup> statistische analyses niet uitgevoerd

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

HR = Hazard Ratio

BI = Betrouwbaarheidsinterval

### *Resultaten gerelateerd aan kwaliteit van leven*

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

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

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

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

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



## Intraveneus gebruik

### RA

#### Klinische werkzaamheid

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

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

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

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

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

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

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

#### Klinische respons

In alle studies bereikten de patiënten die met RoActemra 8 mg/kg werden behandeld een statistisch significant hoger ACR20, -50 en -70-responderpercentage na 6 maanden vergeleken met de controlegroep (tabel 5). In studie I werd superioriteit van RoActemra 8 mg/kg ten opzichte van de actieve vergelijkende behandeling MTX aangetoond.

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

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

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

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

Tabel 5. ACR-respons bij placebo-/MTX-/DMARD's-gecontroleerde studies (% patiënten)

Week	Studie I AMBITION		Studie II LITHE		Studie III OPTION		Studie IV TOWARD		Studie V RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg g	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
<b>ACR20</b>										
24	70%** *	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
<b>ACR50</b>										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
<b>ACR70</b>										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Methotrexaat

PBO - Placebo

DMARD - Disease modifying anti-rheumatic drug

\*\* -  $p < 0,01$ , TCZ vs. PBO + MTX / DMARD

\*\*\* -  $p < 0,0001$ , TCZ vs. PBO + MTX / DMARD

#### Belangrijke klinische respons

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

#### Radiografische respons

Tijdens studie II werd bij patiënten met onvoldoende respons op MTX de remming van de structurele gewrichtsschade bepaald middels radiografie en uitgedrukt als verandering in gemodificeerde *Sharp Score* en de bijbehorende componenten, de *Erosiescore* en *Joint Space Narrowing Score*. Remming van de structurele gewrichtsschade is aangetoond met significant minder radiografische progressie bij patiënten met RoActemra vergeleken met de controlegroep (tabel 6).

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

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

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

PBO - Placebo

MTX - Methotrexaat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Joint space narrowing

\* -  $p \leq 0,0001$ , TCZ vs. Placebo + MTX

\*\* -  $p < 0,005$ , TCZ vs. Placebo + MTX

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

#### Resultaten gerelateerd aan gezondheid en kwaliteit van leven

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

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

#### Hemoglobinespiegels

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

#### RoActemra versus adalimumab als monotherapie

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

Er werd een statistisch significant superieur effect van de behandeling gezien, ten gunste van RoActemra boven adalimumab, in het onderdrukken van de ziekteactiviteit ten opzichte van baseline tot week 24 voor zowel het primaire eindpunt van verandering in DAS28, als voor alle secundaire eindpunten (tabel 7).

Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten voor studie VI (WA19924)

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

<sup>a</sup> p-waarde is aangepast voor locatie en ziekteduur van RA voor alle eindpunten en daarnaast de baseline-waarde voor alle continue eindpunten

<sup>b</sup> 'Non-responder Imputation' gebruikt voor ontbrekende gegevens. 'Multiplicity'-gecontroleerd met gebruik van Bonferroni-Holm-procedure

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

### RA

#### Intraveneus gebruik

De farmacokinetiek van RoActemra is bepaald middels een farmacokinetische populatieanalyse van een database met 3552 RA-patiënten die elke vier weken 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 RoActemra subcutaan toegediend kregen gedurende een periode van 24 weken.

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

#### Distributie

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

#### Eliminatie

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

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

#### Lineariteit

Farmacokinetische parameters van RoActemra veranderden niet met de loop van tijd. Een meer dan dosisproportionele stijging van de AUC en  $C_{\min}$  werd waargenomen bij doses van 4 mg/kg en 8 mg/kg elke 4 weken. De  $C_{\max}$  nam dosisproportioneel toe in verhouding met de dosering. In steady-state

waren de voorspelde AUC en  $C_{\min}$  respectievelijk 3,2 en 30 keer hoger bij 8 mg/kg vergeleken met 4 mg/kg.

#### Subcutaan gebruik

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

De farmacokinetische parameters van RoActemra veranderden niet in de tijd. Voor de wekelijkse 162 mg dosering waren de voorspelde gemiddelden ( $\pm$  SD) steady-state AUC<sub>1week</sub>,  $C_{\min}$  en  $C_{\max}$  van RoActemra respectievelijk  $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ ,  $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$  en  $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$ . De accumulatie-ratio'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 ( $\pm$  SD) steady-state AUC<sub>2week</sub>,  $C_{\min}$  en  $C_{\max}$  van RoActemra respectievelijk  $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ ,  $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$  en  $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$ . De accumulatie-ratio'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 RoActemra  $t_{\max}$  2,8 dagen. De biologische beschikbaarheid van de subcutane formulering was 79%.

#### Eliminatie

Voor de subcutane toediening is de effectieve  $t_{1/2}$  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.

#### sJIA

##### Subcutaan gebruik

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

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

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

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

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

\* $\tau$  = 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 pediatrie 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 pediatrie patiënten met sJIA. Bij sJIA-patiënten is na subcutane toediening de effectieve  $t_{1/2}$  van RoActemra maximaal 14 dagen voor zowel het QW als het Q2W subcutane 162 mg-regime gedurende een doseringsinterval bij steady-state.

#### pJIA

##### Subcutaan gebruik

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

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

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

\* $\tau$  = 2 of 3 weken voor de 2 subcutane regimes

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

#### Absorptie

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

#### Distributie

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

## Eliminatie

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

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

## GCA

### Subcutaan gebruik

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

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

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

\* $\tau$  = 2 weken of 1 week voor de twee subcutane doseringsregimes

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

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

Bij GCA-patiënten werd een hogere blootstelling waargenomen bij patiënten met een lager lichaamsgewicht. Voor het wekelijkse 162 mg doseringsregime was de steady-state  $C_{avg}$  51% hoger bij patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 60 kg vergeleken met patiënten die tussen de 60 kg en 100 kg wogen. Voor het om de week 162 mg doseringsregime was de steady-state  $C_{avg}$  129% hoger bij patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 60 kg vergeleken met patiënten die



tussen de 60 kg en 100 kg wogen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor patiënten die meer dan 100 kg 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 RoActemra-dosis en 4,5 dagen na de om de week tocilizumab-dosis.

#### Distributie

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

#### Eliminatie

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

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

#### Speciale populaties

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

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

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

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

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

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

36 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

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

Verpakkingsgrootte van 4 voorgevulde spuiten en multi-packs met 12 (3 verpakkingen van 4) voorgevulde spuiten. 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 spuit voor eenmalig gebruik, voorzien van een naald met veiligheidsmechanisme. Nadat de voorgevulde spuit uit de koelkast is gehaald, moet deze op kamertemperatuur (18°C tot 28°C) komen door gedurende 25 tot 30 minuten te wachten voordat RoActemra wordt geïnjecteerd. De voorgevulde spuit mag niet geschud worden. Na het verwijderen van de dop moet de injectie binnen 5 minuten worden gestart om te voorkomen dat het geneesmiddel uitdroogt waardoor de naald blokkeert. Als de voorgevulde spuit niet binnen 5 minuten na het verwijderen van de dop wordt gebruikt, dan moet deze worden weggegooid in een naaldencontainer en moet er een nieuwe voorgevulde spuit worden gebruikt.

Als het niet lukt, na het inbrengen van de naald, om de zuiger naar beneden te drukken, dan moet de voorgevulde spuit worden weggegooid in een naaldencontainer en moet er een nieuwe voorgevulde spuit worden gebruikt.

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 spuit beschadigd lijkt.

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

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

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

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

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

EU/1/08/492/007  
EU/1/08/492/008

## **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**

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (ACTPen).

De oplossing is kleurloos tot lichtgeel.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

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

RoActemra is geïndiceerd voor de behandeling van actieve systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA) bij patiënten van 12 jaar en ouder met een ontoereikende respons op eerdere behandeling met NSAID's en systemische corticosteroïden (zie rubriek 4.2).

RoActemra kan als monotherapie worden gegeven (in geval van intolerantie voor MTX of wanneer behandeling met MTX niet geschikt is) of in combinatie met MTX.

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

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

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

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

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

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

### Dosering

#### RA

De aanbevolen subcutane dosering is 162 mg eenmaal per week.

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

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

#### GCA

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

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

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

## RA en GCA

Dosisaanpassingen als gevolg van laboratoriumafwijkingen (zie rubriek 4.4).

- Leverenzymafwijkingen

Laboratorium-waarde	Actie
> 1 tot 3 x <i>Upper Limit of Normal</i> (ULN)	<p>Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte DMARD's (RA) of immunomodulerende middelen (GCA), indien aangewezen.</p> <p>Bij aanhoudende stijging binnen dit bereik, verlaag de RoActemra doseringsfrequentie naar een injectie om de week of onderbreek de behandeling met RoActemra totdat de alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) zijn genormaliseerd.</p> <p>Herstart de behandeling met een injectie elke week of om de week, indien klinisch verantwoord.</p>
> 3 tot 5 x ULN	<p>Onderbreek de behandeling met RoActemra tot de waarde van &lt; 3 x ULN is bereikt en volg de hierboven beschreven aanbevelingen voor de waarde &gt; 1 tot 3 x ULN.</p> <p>Bij een aanhoudende stijging van &gt; 3 x ULN (bevestigd middels herhaald testen, zie rubriek 4.4); staak de behandeling met RoActemra.</p>
> 5 x ULN	Staak de behandeling met RoActemra.

- Laag absoluut aantal neutrofielen (ANC)

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

Laboratorium-waarde (cellen x $10^9/l$ )	Actie
ANC > 1	Handhaaf de dosering.
ANC 0,5 tot 1	<p>Onderbreek de behandeling met RoActemra.</p> <p>Wanneer het ANC toeneemt tot &gt; <math>1 \times 10^9/l</math>; hervat de behandeling met RoActemra met een dosering om de week en verhoog tot een injectie elke week, indien klinisch verantwoord.</p>
ANC < 0,5	Staak de behandeling met RoActemra.

- Laag aantal trombocyten

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

## RA en GCA

### Gemiste dosis

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

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

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

#### *Verminderde nierfunctie*

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

#### *Verminderde leverfunctie*

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

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

#### *sJIA-patiënten:*

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

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

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

*pJIA-patiënten:*

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

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

Dosisaanpassingen als gevolg van laboratoriumafwijkingen (sJIA en pJIA)

Indien aangewezen, moet de dosis van gelijktijdig gebruikte MTX en/of andere geneesmiddelen worden aangepast of moet het gebruik ervan gestaakt worden en moet dosering met tocilizumab worden onderbroken totdat de klinische situatie geëvalueerd is. Aangezien er bij sJIA of pJIA veel comorbiditeit is die invloed kan hebben op laboratoriumwaarden, moet de beslissing om te stoppen met tocilizumab bij een laboratoriumafwijking gebaseerd zijn op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

- Leverenzymafwijkingen

<b>Laboratorium-waarde</b>	<b>Actie</b>
> 1 tot 3 x ULN	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen.  Bij aanhoudende stijgingen binnen dit bereik, onderbreek de behandeling met RoActemra totdat ALAT/ASAT zijn genormaliseerd.
> 3 x ULN tot 5 x ULN	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen.  Onderbreek de behandeling met RoActemra tot de waarde van < 3 x ULN is bereikt en volg de hierboven beschreven aanbevelingen voor de waarde > 1 tot 3 x ULN.
> 5 x ULN	Stak de behandeling met RoActemra.  Een beslissing om de behandeling met RoActemra bij sJIA of pJIA te staken vanwege een laboratoriumafwijking moet gebaseerd worden op de medische beoordeling van de individuele patiënt.



- Laag absoluut aantal neutrofielen (ANC)

Laboratorium-waarde (cellen x 10 <sup>9</sup> /l)	Actie
ANC > 1	Handhaaf de dosering.
ANC 0,5 tot 1	Onderbreek de behandeling met RoActemra. Wanneer het ANC toeneemt tot > 1 x 10 <sup>9</sup> /l; hervat de behandeling met RoActemra
ANC < 0,5	Staak de behandeling met RoActemra Een beslissing om de behandeling met RoActemra bij sJIA of pJIA te staken vanwege een laboratoriumafwijking moet gebaseerd worden op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

- Laag aantal trombocyten

Laboratorium-waarde (cellen x 10 <sup>3</sup> /µl)	Actie
50 tot 100	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen. Onderbreek de behandeling met RoActemra Wanneer het trombocytenaantal > 100 x 10 <sup>3</sup> /µl is; hervat de behandeling met RoActemra.
< 50	Staak de behandeling met RoActemra. Een beslissing om de behandeling met RoActemra bij sJIA of pJIA te staken vanwege een laboratoriumafwijking moet gebaseerd worden op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

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

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

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

#### Gemiste dosis

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

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

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

#### Wijze van toediening

RoActemra is voor subcutaan gebruik.

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

De voorgevulde pen mag niet worden geschud.

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Actieve, ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

#### *Terugvinden herkomst*

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

#### *Infecties*

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

Oplettendheid voor tijdige detectie van ernstige infecties wordt aanbevolen bij patiënten die met immunosuppressiva, zoals RoActemra, worden behandeld omdat klachten en symptomen van een acute ontsteking kunnen afnemen als gevolg van onderdrukking van de acutefase-reactiecomponenten. Er moet rekening worden gehouden met de invloed van RoActemra op C-reactieve proteïne (CRP), neutrofielen en klachten en symptomen van infecties wanneer een patiënt wordt beoordeeld op een potentiële infectie. Patiënten en ouders/voogden van patiënten met sJIA of pJIA moeten worden geïnstrueerd om hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg onmiddellijk te waarschuwen bij het optreden van symptomen die wijzen op het ontstaan van een infectie, zodat de patiënt verzekerd is van een snelle evaluatie en passende behandeling.

### *Tuberculose*

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

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

### *Virale reactivatie*

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

### *Complicaties van diverticulitis*

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

### *Overgevoeligheidsreacties*

Er zijn ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, gemeld die worden geassocieerd met RoActemra (zie rubriek 4.8). Dergelijke reacties kunnen ernstiger en mogelijk fataal zijn bij patiënten die tijdens eerdere behandeling met RoActemra 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 RoActemra onmiddellijk worden gestopt, gepaste behandeling worden gestart en moet de behandeling met RoActemra permanent gestaakt worden.

### *Actieve leveraandoening en verminderde leverfunctie*

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

### *Levertoxiciteit*

Voorbijgaande of intermitterende lichte en matige stijgingen van levertransaminasen zijn vaak gemeld bij behandeling met RoActemra (zie rubriek 4.8). Een toename in frequentie van deze stijgingen werd waargenomen wanneer een potentieel hepatotoxisch middel (bijv. MTX) in combinatie met RoActemra werd gebruikt. Andere leverfunctietesten, waaronder bilirubine, moeten worden overwogen wanneer dit klinisch geïndiceerd is.

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

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

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

#### *Hematologische afwijkingen*

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

Bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met RoActemra, wordt het starten van de behandeling bij patiënten met een ANC lager dan  $2 \times 10^9/l$  niet aanbevolen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling met RoActemra wordt overwogen bij patiënten met een laag aantal trombocyten (bijv. trombocyten  $< 100 \times 10^3/\mu l$ ). Bij patiënten die een ANC van  $< 0,5 \times 10^9/l$  of een aantal trombocyten van  $< 50 \times 10^3/\mu l$  ontwikkelen, wordt het voortzetten van de behandeling niet aanbevolen.

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

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

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

#### *Lipideparameters*

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

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

#### *Neurologische aandoeningen*

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

#### *Maligniteiten*

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

#### *Vaccinaties*

Levende en levend verzwakte vaccins mogen niet gelijktijdig met RoActemra gegeven worden, omdat de klinische veiligheid hiervan niet is vastgesteld. In een gerandomiseerde open-label studie vertoonden volwassen RA-patiënten, behandeld met RoActemra en MTX, een effectieve respons op zowel de 23-valente pneumokokken-polysaccharide vaccins als de tetanustoxoïde vaccins. De respons

was vergelijkbaar met de respons die werd waargenomen bij patiënten die alleen MTX kregen. Het wordt voor alle patiënten, met name voor oudere patiënten, aanbevolen om te voldoen aan alle immunisaties volgens de huidige immunisatierichtlijnen alvorens te starten met de behandeling met RoActemra. De tijd tussen levende vaccinaties en het starten van de behandeling met RoActemra moet in overeenstemming zijn met de huidige vaccinatierichtlijnen voor immunosuppressiva.

#### *Cardiovasculair risico*

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

#### *Combinatie met TNF-antagonisten*

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

#### *GCA*

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

#### *sJIA*

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

Farmacokinetische populatieanalyses tonen geen invloed aan van MTX, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) of corticosteroiden op de RoActemra-klaring bij RA-patiënten. Bij GCA-patiënten werd geen effect van cumulatieve corticosteroidedoses op de RoActemra-blootstelling waargenomen.

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

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

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

Wanneer de behandeling met RoActemra wordt gestart of gestaakt, moeten patiënten die geneesmiddelen gebruiken die worden gemetaboliseerd door de enzymen CYP450-3A4, -1A2 of -2C9 (o.a. methylprednisolon, dexamethason (met kans op oraal glucocorticoïde ontwenningssyndroom), atorvastatine, calciumantagonisten, theofylline, warfarine, fenprocoumon, fenytoïne, ciclosporine en benzodiazepines) en die op individuele basis worden aangepast, worden gecontroleerd omdat de doses mogelijk verhoogd moeten worden om de therapeutische werking te handhaven. Gezien de lange

eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ), kan de invloed van RoActemra op de CYP450-enzymactiviteit na het staken van de behandeling enkele weken aanhouden.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

##### Zwangerschap

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

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

##### Borstvoeding

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

##### Vruchtbaarheid

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

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

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

##### Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

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

Tabel 1. Bijwerkingen die optraden bij patiënten behandeld met RoActemra

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

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

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

<sup>1</sup> Zie rubriek 4.3

<sup>2</sup> Zie rubriek 4.4

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

### Subcutaan gebruik

#### **RA**

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

#### *Reacties op de injectieplaats*

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

#### *Immunogeniciteit*

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

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

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

#### *Hematologische afwijkingen*

##### *Neutrofielen*

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



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

#### *Trombocyten*

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

#### *Stijging van levertransaminasen*

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

#### *Lipideparameters*

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

#### Subcutaan gebruik

##### **sJIA**

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

#### *Infecties*

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

#### *Reacties op de injectieplaats*

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

#### *Immunogeniciteit*

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

#### *Laboratoriumafwijkingen*

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

#### *Lipideparameters*

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

## Subcutaan gebruik

### **pJIA**

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

### *Infecties*

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

### *Reacties op de injectieplaats*

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

### *Immunogeniciteit*

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

### *Laboratoriumafwijkingen*

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

### *Lipideparameters*

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

## Subcutaan gebruik

### **GCA**

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

### *Infecties*

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

### *Reacties op de injectieplaats*

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

### *Immunogeniciteit*

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

### *Hematologische afwijkingen*

#### *Neutrofielen*

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

#### *Trombocyten*

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

#### *Stijging van levertransaminasen*

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

#### *Lipideparameters*

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

### Intraveneus gebruik

#### **RA**

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

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

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

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### *Infecties*

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

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

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

### *Interstitiële longziekte*

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

### *Gastro-intestinale perforatie*

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

### *Infusiegerelateerde reacties*

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

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

### *Immunogeniciteit*

In de 6 maanden durende gecontroleerde klinische studies zijn in totaal 2876 patiënten getest op anti-RoActemra-antilichamen. Van de 46 patiënten (1,6%) die anti-RoActemra-antilichamen ontwikkelden, hadden 6 patiënten een geassocieerde medisch significante overgevoelighedsreactie,

wat leidde tot het permanent staken van de behandeling bij 5 van hen. Dertig patiënten (1,1%) ontwikkelden neutraliserende antilichamen.

### *Hematologische afwijkingen*

#### *Neutrofielen*

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

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

#### *Trombocyten*

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

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

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

#### *Stijging van levertransaminasen*

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

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

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

#### *Lipideparameters*

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

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

#### *Maligniteiten*

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

#### *Huidreacties*

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

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

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

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

#### Farmacodynamische effecten

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

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

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

### Subcutaan-gebruik

#### RA

##### Klinische werkzaamheid

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

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

##### Klinische respons

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

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

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

TCZ = tocilizumab

a = per protocol populatie

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

### *Radiografische respons*

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

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

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

### *Resultaten gerelateerd aan gezondheid en kwaliteit van leven*

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

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

### Subcutaan gebruik

#### sJIA

#### Klinische werkzaamheid

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

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



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

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

#### Subcutaan gebruik

##### **pJIA**

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

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

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

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

#### Subcutaan gebruik

##### **GCA**

##### Klinische werkzaamheid

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

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

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

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

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

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

Tabel 3. Duur van corticosteroïdebehandeling gedurende screening in onderzoek WA28119

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

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

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

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

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

#### Secundaire eindpunten

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

#### Cumulatieve glucocorticoïdenosis

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

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten van onderzoek WA28119

	Placebo + 26 weken afbouwend prednison N = 50	Placebo + 52 weken afbouwend prednison N = 51	RoActemra wekelijks 162 mg s.c. + 26 weken afbouwend prednison N = 100	RoActemra om de week 162 mg s.c. + 26 weken afbouwend prednison N = 49
<b>Primair eindpunt</b>				
****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)
<b>Belangrijk secundair eindpunt</b>				
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)
<b>Overige secundaire eindpunten</b>				
Tijd tot eerste GCA 'flare1' (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 'flare1' (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 'flare1' (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 'flare1' (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 'flare1' (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 'flare1' (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 <sup>2</sup> )	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediaan in week 52 (tocilizumabgroepen versus placebo +52 <sup>2</sup> )	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
<b>Verkennde eindpunten</b>				
Jaarlijkse voorkomen relapse, week 52 <sup>§</sup>				
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

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

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

<sup>§</sup> statistische analyses niet uitgevoerd

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

HR = Hazard Ratio

BI = Betrouwbaarheidsinterval

## Resultaten gerelateerd aan kwaliteit van leven

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

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

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

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

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

### Intraveneus gebruik

#### RA

##### Klinische werkzaamheid

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

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

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

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

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

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

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

#### Klinische respons

In alle studies bereikten de patiënten die met RoActemra 8 mg/kg werden behandeld een statistisch significant hoger ACR20, -50 en -70-responspercentage na 6 maanden vergeleken met de controlegroep (tabel 5). In studie I werd superioriteit van RoActemra 8 mg/kg ten opzichte van de actieve vergelijkende behandeling MTX aangetoond.

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

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

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

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

Tabel 5. ACR-respons bij placebo-/MTX-/DMARD's-gecontroleerde studies (% patiënten)

Week	Studie I AMBITION		Studie II LITHE		Studie III OPTION		Studie IV TOWARD		Studie V RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg g	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
<b>ACR20</b>										
24	70%** *	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
<b>ACR50</b>										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
<b>ACR70</b>										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Methotrexaat

PBO - Placebo

DMARD - Disease modifying anti-rheumatic drug

\*\* -  $p < 0,01$ , TCZ vs. PBO + MTX / DMARD

\*\*\* -  $p < 0,0001$ , TCZ vs. PBO + MTX / DMARD

#### Belangrijke klinische respons

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

#### Radiografische respons

Tijdens studie II werd bij patiënten met onvoldoende respons op MTX de remming van de structurele gewrichtsschade bepaald middels radiografie en uitgedrukt als verandering in gemodificeerde *Sharp Score* en de bijbehorende componenten, de *Erosiescore* en *Joint Space Narrowing Score*. Remming van de structurele gewrichtsschade is aangetoond met significant minder radiografische progressie bij patiënten met RoActemra vergeleken met de controlegroep (tabel 6).

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

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

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

PBO - Placebo

MTX - Methotrexaat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Joint space narrowing

\* -  $p \leq 0,0001$ , TCZ vs. Placebo + MTX

\*\* -  $p < 0,005$ , TCZ vs. Placebo + MTX

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

#### *Resultaten gerelateerd aan gezondheid en kwaliteit van leven*

Bij patiënten die met RoActemra werden behandeld, werd een verbetering gemeld van alle door de patiënt gerapporteerde resultaten (*Health Assessment Questionnaire Disability Index – HAQ-DI, Short Form-36* en *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*-vragenlijst). Een statistisch significante verbetering van de HAQ-DI scores werd waargenomen bij patiënten behandeld met RoActemra vergeleken met patiënten behandeld met DMARD's. Gedurende de open-label-periode van studie II bleef de verbetering van het lichamelijk functioneren tot wel 2 jaar gehandhaafd. Op week 52 was de gemiddelde verandering in HAQ-DI -0,58 in de groep met RoActemra 8 mg/kg plus MTX versus -0,39 in de groep met placebo plus MTX. De gemiddelde verandering van HAQ-DI bleef op week 104 bij de groep met RoActemra 8 mg/kg plus MTX (-0,61) gehandhaafd.

#### *Hemoglobinespiegels*

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

#### *Tocilizumab versus adalimumab als monotherapie*

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

Er werd een statistisch significant superieur effect van de behandeling gezien, ten gunste van RoActemra boven adalimumab, in het onderdrukken van de ziekteactiviteit ten opzichte van baseline tot week 24 voor zowel het primaire eindpunt van verandering in DAS28, als voor alle secundaire eindpunten (tabel 7).

Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten voor studie VI (WA19924)

	ADA + placebo (i.v.) N = 162	TCZ + placebo (s.c.) N = 163	p-waarde <sup>(a)</sup>
<b>Primair eindpunt – gemiddelde verandering ten opzichte van baseline op week 24</b>			
DAS28 (aangepast gemiddelde)	-1,8	-3,3	
Vershil in aangepast gemiddelde (95%-BI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,000 1
<b>Secundaire eindpunten - percentage responderende patiënten op week 24 <sup>(b)</sup></b>			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,000 1
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,000 1
ACR20-respons, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50-respons, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70-respons, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup> p-waarde is aangepast voor locatie en ziekteduur van RA voor alle eindpunten en daarnaast de baseline-waarde voor alle continue eindpunten

<sup>b</sup> 'Non-responder Imputation' gebruikt voor ontbrekende gegevens. 'Multiplicity'-gecontroleerd met gebruik van Bonferroni-Holm-procedure

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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



## RA

### Intraveneus gebruik

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

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

### Distributie

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

### Eliminatie

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

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

### Lineariteit

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

### Subcutaan gebruik

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

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

accumulatie ratio'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 ( $\pm$  SD) steady-state  $AUC_{2\text{week}}$ ,  $C_{\min}$  en  $C_{\max}$  van RoActemra respectievelijk  $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ ,  $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$  en  $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$ . De accumulatie ratio'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 RoActemra  $t_{\max}$  2,8 dagen. De biologische beschikbaarheid van de subcutane formulering was 79%.

### Eliminatie

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

### sJIA

#### Subcutaan gebruik

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

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

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

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

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

\* $\tau$  = 1 of 2 weken voor de 2 subcutane regimes

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

### Absorptie

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

### Distributie

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

### Eliminatie

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

### pJIA

#### Subcutaan gebruik

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

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

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

\* $\tau$  = 2 of 3 weken voor de 2 subcutane regimes

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

### Absorptie

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

### Distributie

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

### Eliminatie

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

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

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

## GCA

### Subcutaan gebruik

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

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

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

\* $\tau$  = 1 of 2 weken voor de twee subcutane doseringsregimes

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

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

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

### Absorptie

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

### Distributie

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

### Eliminatie

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

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

### Speciale populaties

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

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

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

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

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

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

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

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

Beschikbare niet-klinische gegevens duiden niet op een effect van tocilizumab op de fertiliteit. Effecten op endocrien-actieve en voortplantingsorganen zijn in een chronische toxiciteitstudie met cynomolgus-apen niet waargenomen en de reproductieve prestatie van IL-6-deficiënte muizen was niet veranderd. RoActemra toegediend aan cynomolgus-apen tijdens de vroege fase van de dracht had geen directe of indirecte schadelijke invloed op de zwangerschap of embryo-foetale ontwikkeling. Toch werd een kleine toename van miskramen en/of embryo-foetale dood waargenomen bij een hoge

systemische blootstelling (> 100 x de humane blootstelling) in de 50 mg/kg/dag hoge-dosisgroep vergeleken met placebo en andere lage-dosisgroepen. Hoewel IL-6 geen kritisch cytokine voor de foetale groei of immunologische controle van de moeder/foetus barrière lijkt te zijn, kan de rol van RoActemra hierin niet worden uitgesloten.

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

36 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

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

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

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Genentech, Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville, CA  
95688  
VS

Genentech Inc.  
1 Antibody Way  
Oceanside, CA  
92056  
VS

Samsung Biologics Co Ltd  
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu  
Incheon, 21987  
Republiek Korea

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.  
16-3 Kiyohara-Kogyodanchi  
Utsunomiya City, Tochigi Pref., 321-3231  
Japan

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.  
Bioproduction Operations Singapore  
8 Tuas Bay Lane  
Singapore 636986  
Singapore

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Duitsland

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

### **• Extra risicobeperkende maatregelen**

De houder van de vergunning zal voorlichtingsmateriaal verstrekken dat de therapeutische indicaties RA, sJIA, pJIA en GCA dekt, met als doelgroep alle artsen waarvan wordt verwacht dat zij RoActemra zullen gaan voorschrijven/gebruiken. Het voorlichtingsmateriaal zal de volgende informatie bevatten:

- Artseninformatiepakket
- Verpleegkundigeninformatiepakket
- Patiënteninformatiepakket

De houder van de vergunning moet met de nationale bevoegde instantie de inhoud en de opzet van het voorlichtingsmateriaal en een communicatieplan (inclusief distributieplan) overeenkomen, voordat het voorlichtingsmateriaal wordt gedistribueerd.

Het artseninformatiepakket dient de volgende hoofdelementen te bevatten:

- Verwijzing naar de Samenvatting van de Productkenmerken (zoals de link naar de EMA website)
- Doseringberekening (RA-, sJIA- en pJIA-patiënten), bereiding van de infusie en infusiesnelheid
- Risico van ernstige infecties
  - Het product mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve of verdachte infecties
  - Het product kan klachten en symptomen van acute infecties verminderen, en daarmee de diagnose vertragen
- Risico van levertoxiciteit
  - Voorzichtigheid is geboden wanneer wordt overwogen de behandeling met tocilizumab te starten bij patiënten met verhoogde ALAT- en ASAT-waarden  $>1,5x$  ULN. Behandeling wordt afgeraden bij patiënten met verhoogde ALAT- of ASAT-waarden  $>5x$  ULN.
  - 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. De aanbevolen dosisaanpassingen, inclusief staken van de behandeling met tocilizumab, op basis van levertransaminasenspiegels volgens SmPC rubriek 4.2

- Risico op gastro-intestinale perforaties, in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van diverticulitis of intestinale ulcera.
- Informatie over hoe ernstige bijwerkingen gerapporteerd moeten worden
- Het patiënteninformatiepakket (dient door de behandelaar aan de patiënt te worden gegeven)
- Instructies over het diagnosticeren van het macrofaagactivatiesyndroom bij sJIA-patiënten
- Aanbevelingen voor onderbrekingen van de behandeling bij sJIA- en pJIA-patiënten

Het verpleegkundigeninformatiepakket dient de volgende hoofdelementen te bevatten:

- Preventie van medische fouten en injectie-/infusiegerelateerde reacties
  - Bereiding van de injectie/infusie
  - Infusiesnelheid
- Controle van de patiënten op injectie-/infusiegerelateerde reacties
- Informatie over hoe ernstige bijwerkingen gerapporteerd moeten worden

Het patiënteninformatiepakket dient de volgende hoofdelementen te bevatten:

- Bijsluiter (met instructies voor s.c. gebruik) (bijvoorbeeld een link naar de EMA-website)
- Patiëntenwaarschuwingskaart
  - om het risico aan de orde te stellen op het krijgen van infecties die ernstig kunnen worden indien niet behandeld. Daarnaast kunnen sommige voorgaande infecties terugkeren.
  - om het risico aan de orde te stellen dat patiënten die RoActemra gebruiken complicaties van divertikelontsteking kunnen ontwikkelen die ernstig kunnen worden indien niet behandeld.
  - om het risico aan de orde te stellen dat patiënten die RoActemra gebruiken ernstige leverschade kunnen ontwikkelen. Patiënten worden gecontroleerd met behulp van leverfunctietesten. Patiënten moeten onmiddellijk contact met hun arts opnemen bij verschijnselen van levertoxiciteit waaronder vermoeidheid, buikpijn en geelzucht.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RoActemra 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
tocilizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 injectieflacon bevat 80 mg tocilizumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Polysorbaat 80, sucrose, dinatriumfosfaatdodecahydraat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat en water voor injecties. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie  
80 mg/4 ml  
1 injectieflacon van 4 ml  
4 injectieflacons van 4 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneuze infusie na verdunning  
Het verdunde product dient onmiddellijk te worden gebruikt  
Lees voor het gebruik de bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast  
Niet invriezen  
Houd de injectieflacon in de buitenverpakking, ter bescherming tegen licht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/08/492/001  
EU/1/08/492/002

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RoActemra 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
tocilizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 injectieflacon bevat 200 mg tocilizumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Polysorbaat 80, sucrose, dinatriumfosfaatdodecahydraat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat en water voor injecties. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie  
200 mg /10 ml  
1 injectieflacon van 10 ml  
4 injectieflacons van 10 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneuze infusie na verdunning  
Het verdunde product dient onmiddellijk te worden gebruikt  
Lees voor het gebruik de bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast  
Niet invriezen  
Houd de injectieflacon in de buitenverpakking, ter bescherming tegen licht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/08/492/003  
EU/1/08/492/004

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RoActemra 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
tocilizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 injectieflacon bevat 400 mg tocilizumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Polysorbaat 80, sucrose, dinatriumfosfaatdodecahydraat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat en water voor injecties. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie  
400 mg/20 ml  
1 injectieflacon van 20 ml  
4 injectieflacons van 20 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneuze infusie na verdunning  
Het verdunde product dient onmiddellijk te worden gebruikt  
Lees voor het gebruik de bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast  
Niet invriezen  
Houd de injectieflacon in de buitenverpakking, ter bescherming tegen licht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/08/492/005  
EU/1/08/492/006

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**VERPAKKING VOOR DE VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RoActemra 162 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit  
tocilizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 voorgevulde spuit bevat 162 mg tocilizumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydraat, L-arginine/L-arginine hydrochloride, L-methionine, Polysorbaat 80, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit  
4 voorgevulde spuiten  
162 mg/0,9 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De spuit buiten de verpakking op kamertemperatuur laten komen gedurende 25-30 minuten voor gebruik

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren

Eenmaal uit de koelkast gehaald, kan de voorgevulde spuit tot 2 weken beneden 30°C worden bewaard

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Duitsland

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

EU/1/08/492/007

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

roactemra 162 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**VERPAKKING VOOR DE VOORGEVULDE SPUIT (MET BLUE BOX) - Multi-pack**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RoActemra 162 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit  
tocilizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 voorgevulde spuit bevat 162 mg tocilizumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydraat, L-arginine/L-arginine hydrochloride, L-methionine, Polysorbaat 80, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit  
Multi-pack: 12 (3 verpakkingen van 4) voorgevulde spuiten  
162 mg/0,9 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De spuit buiten de verpakking op kamertemperatuur laten komen gedurende 25-30 minuten voor gebruik

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren

Eenmaal uit de koelkast gehaald, kan de voorgevulde spuit tot 2 weken beneden 30°C worden bewaard

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Duitsland

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

EU/1/08/492/008

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

roactemra 162 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**VERPAKKING VOOR DE VOORGEVULDE SPUIT (ZONDER BLUE BOX) – Multi-pack**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RoActemra 162 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit  
tocilizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 voorgevulde spuit bevat 162 mg tocilizumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydraat, L-arginine/L-arginine hydrochloride, L-methionine, Polysorbaat 80, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit  
4 voorgevulde spuiten. Componenten van een multi-pack kunnen niet afzonderlijk verkocht worden.  
162 mg/0,9 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De spuit buiten de verpakking op kamertemperatuur laten komen gedurende 25-30 minuten voor gebruik

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren

Eenmaal uit de koelkast gehaald, kan de voorgevulde spuit tot 2 weken beneden 30°C worden bewaard

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Duitsland

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

EU/1/08/492/008

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

roactemra 162 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**VERPAKKING VOOR DE VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RoActemra 162 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen  
tocilizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 voorgevulde pen bevat 162 mg tocilizumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydraat, L-arginine/L-arginine hydrochloride, L-methionine, Polysorbaat 80, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in voorgevulde pen, ACTPen®  
4 voorgevulde pennen  
162 mg/0,9 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De voorgevulde pen buiten de verpakking op kamertemperatuur laten komen gedurende 45 minuten voor gebruik

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren

Eenmaal uit de koelkast gehaald, kan de voorgevulde pen tot 2 weken beneden 30°C worden bewaard

De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Duitsland

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

EU/1/08/492/009

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

roactemra 162 mg pen

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**VERPAKKING VOOR DE VOORGEVULDE PEN (MET BLUE BOX) - Multiverpakking**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RoActemra 162 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen  
tocilizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 voorgevulde pen bevat 162 mg tocilizumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydraat, L-arginine/L-arginine hydrochloride, L-methionine, Polysorbaat 80, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in voorgevulde pen, ACTPen®  
Multiverpakking: 12 (3 verpakkingen van 4) voorgevulde pennen  
162 mg/0,9 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De voorgevulde pen buiten de verpakking op kamertemperatuur laten komen gedurende 45 minuten voor gebruik

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren

Eenmaal uit de koelkast gehaald, kan de voorgevulde pen tot 2 weken beneden 30°C worden bewaard

De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Duitsland

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

EU/1/08/492/010

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

roactemra 162 mg pen

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**VERPAKKING VOOR DE VOORGEVULDE PEN (ZONDER BLUE BOX) – Multiverpakking**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

RoActemra 162 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

tocilizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 voorgevulde pen bevat 162 mg tocilizumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydraat, L-arginine/L-arginine hydrochloride, L-methionine, Polysorbaat 80, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in voorgevulde pen, ACTPen®

4 voorgevulde pennen. Componenten van een multiverpakking kunnen niet afzonderlijk verkocht worden.

162 mg/0,9 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De voorgevulde pen buiten de verpakking op kamertemperatuur laten komen gedurende 45 minuten voor gebruik

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren

Eenmaal uit de koelkast gehaald, kan de voorgevulde pen tot 2 weken beneden 30°C worden bewaard

De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Duitsland

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

EU/1/08/492/010

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

roactemra 162 mg pen

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE VERPAKKINGEN MOETEN  
WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACONS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

RoActemra 20 mg/ml steriel concentraat  
tocilizumab  
i.v.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor i.v. infusie

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

80 mg/4 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE VERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACONS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

RoActemra 20 mg/ml steriel concentraat  
tocilizumab  
i.v.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor i.v. infusie

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

200 mg/10 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE VERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACONS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

RoActemra 20 mg/ml steriel concentraat  
tocilizumab  
i.v.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor i.v. infusie

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

400 mg/20 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

RoActemra 162 mg injectie  
tocilizumab  
s.c.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

162 mg/0,9 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

RoActemra 162 mg injectie  
tocilizumab  
s.c.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

162 mg/0,9 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**



## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### RoActemra, 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie tocilizumab

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Naast deze bijsluiter ontvangt u een **patiëntenwaarschuwingskaart**. Deze kaart bevat belangrijke risicoinformatie waarvan u op de hoogte moet zijn vóór en tijdens de behandeling met RoActemra.

#### Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is RoActemra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### 1. Wat is RoActemra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

RoActemra bevat de werkzame stof tocilizumab. Dit is een eiwit dat gemaakt wordt door specifieke immuuncellen (monoklonaal antilichaam), dat de werking blokkeert van een specifiek eiwit (cytokine), genaamd interleukine-6. Interleukine-6 is betrokken bij ontstekingsprocessen in het lichaam en het blokkeren daarvan kan de ontstekingen in uw lichaam verminderen. RoActemra helpt om de symptomen zoals pijn en zwelling in uw gewrichten te verminderen en kan het uitvoeren van dagelijkse taken verbeteren. Van RoActemra is aangetoond dat het de beschadiging van het kraakbeen en het bot van de gewrichten, veroorzaakt door de aandoening, vertraagt en uw vermogen om de normale dagelijkse activiteiten uit te voeren verbetert.

- **RoActemra wordt gebruikt bij de behandeling van volwassenen** met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis (RA), een auto-immuunziekte, wanneer eerdere behandelingen niet voldoende hebben gewerkt. RoActemra wordt meestal in combinatie met methotrexaat gegeven. RoActemra kan ook alleen worden gegeven, als uw arts bepaalt dat methotrexaat niet geschikt is.
- RoActemra kan ook worden gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve RA zonder voorafgaande behandeling met methotrexaat.
- **RoActemra wordt gebruikt bij de behandeling van kinderen met sJIA.** RoActemra wordt gebruikt bij kinderen van 2 jaar en ouder met *actieve systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA)*, een ontstekingsziekte die pijn en zwelling van één of meer gewrichten en koorts en huiduitslag veroorzaakt. RoActemra wordt gebruikt om de symptomen van sJIA te verbeteren en kan gegeven worden samen met methotrexaat of op zichzelf.
- **RoActemra wordt gebruikt bij de behandeling van kinderen met pJIA.** RoActemra wordt gebruikt bij kinderen van 2 jaar en ouder met *actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (pJIA)*, een ontstekingsziekte die pijn en zwelling van één of meer gewrichten veroorzaakt. RoActemra wordt gebruikt om de symptomen van pJIA te verbeteren en kan worden gegeven samen met methotrexaat of op zichzelf.

- **RoActemra wordt gebruikt bij de behandeling van volwassenen en kinderen** van 2 jaar en ouder met ernstige of levensbedreigende ‘*cytokine-release syndrome*’ (*CRS*), een bijwerking bij patiënten die behandeld worden met chimerische antigeenreceptor (CAR) T-cel therapieën die gebruikt worden om bepaalde kankersoorten te behandelen.
- **RoActemra wordt gebruikt bij de behandeling van volwassenen** met coronavirusziekte 2019 (COVID-19) die systemische corticosteroiden krijgen en die aanvullende zuurstof of mechanische beademing nodig hebben.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een actieve, ernstige infectie.

Als één van bovengenoemde punten op u van toepassing is, vertel het dan aan een arts of verpleegkundige die u de infusie geeft.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt.

- Als u **allergische reacties** ervaart, zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende ademhaling, ernstige duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, zwelling van de lippen of huiduitslag tijdens of na de infusie, **meld dit direct aan uw arts**.
- Als u een **infectie** heeft, wat voor infectie dan ook, kort- of langdurend, of als u vaak infecties krijgt, meld dit dan aan uw arts. **Meld ook direct aan uw arts** als u zich onwel voelt. RoActemra kan ervoor zorgen dat uw lichaam minder goed in staat is om op infecties te reageren en het kan een bestaande infectie verergeren of het risico op het krijgen van een nieuwe infectie verhogen.
- Als u een voorgeschiedenis heeft van **tuberculose**, meld dit dan aan uw arts. Uw arts zal u controleren op klachten of symptomen van tuberculose voordat u start met RoActemra. Als u tijdens of na de behandeling symptomen van tuberculose ervaart (aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts), of een andere infectie krijgt, meld dit direct aan uw arts.
- Als u een voorgeschiedenis heeft van **zweren in de darm** of **diverticulitis**, meld dit dan aan uw arts. De symptomen kunnen bestaan uit buikpijn en onverklaarbare veranderingen van de stoelgang gepaard gaande met koorts.
- Als u een **leveraandoening** heeft, meld dit dan aan uw arts. Voordat u start met RoActemra kan uw arts een bloedonderzoek doen om uw leverfunctie te controleren.
- Als u **recent een vaccinatie heeft gehad** (zowel volwassene als kind) **of gevaccineerd gaat worden**, meld dit dan aan uw arts. Het wordt voor alle patiënten, met name kinderen, aanbevolen om bij te zijn met al hun inentingën voordat gestart wordt met de RoActemra-behandeling, tenzij het nodig is de behandeling met spoed te geven. Bepaalde typen vaccins mogen niet gegeven worden tijdens de behandeling met RoActemra.
- Als u **kanker** heeft, meld dit dan aan uw arts. Uw arts zal dan beslissen of u toch RoActemra mag krijgen.

- Als u **cardiovasculaire risicofactoren** heeft zoals een verhoogde bloeddruk en verhoogde cholesterolspiegels, meld dit dan aan uw arts. Deze factoren dienen te worden gecontroleerd gedurende de behandeling met RoActemra.
- Als u matige tot ernstige **nierfunctieproblemen** heeft, zal uw arts u kritisch volgen.
- Als u **aanhoudende hoofdpijn** heeft.

Voordat u RoActemra krijgt en tijdens uw behandeling, zal uw arts bloedonderzoeken doen om te bepalen of u een verlaagd aantal witte bloedcellen, een verlaagd aantal bloedplaatjes of verhoogde leverenzymwaarden heeft.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

RoActemra wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Als een kind het **macrofaagactivatiesyndroom** heeft gehad (activatie en ongecontroleerde groei van specifieke bloedcellen), vertel dit dan aan uw arts. Uw arts zal moeten besluiten of het kind nog wel RoActemra kan krijgen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u (of uw kind, als deze de patiënt is) naast RoActemra nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die zonder een recept zijn verkregen. RoActemra kan de werking van sommige geneesmiddelen beïnvloeden, waardoor aanpassing van de dosering van deze geneesmiddelen nodig kan zijn. Vertel uw arts wanneer u geneesmiddelen gebruikt die één van de volgende werkzame stoffen bevatten:

- methylprednisolon, dexamethason, gebruikt om ontsteking te verminderen
- simvastatine of atorvastatine, voor verlaging van **cholesterolspiegels**
- calciumkanaalblockers (bijv. amlodipine), voor de behandeling van **verhoogde bloeddruk**
- theofylline, voor de behandeling van **astma**
- warfarine of fenprocoumon, **bloedverdunners**
- fenytoïne, voor de behandeling van **stuipen**
- ciclosporine, gebruikt voor **onderdrukking van het immuunsysteem** bij orgaantransplantatie
- benzodiazepines (bijv. temazepam), voor **verlichting van angst**.

Wegens het ontbreken van klinische ervaring, wordt RoActemra niet aanbevolen in combinatie met andere biologische geneesmiddelen voor de behandeling van RA, sJIA of pJIA.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

**RoActemra mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap** tenzij het echt noodzakelijk is. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

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

**Stop met het geven van borstvoeding als u RoActemra gaat gebruiken** en overleg met uw arts. Voordat u borstvoeding gaat geven, moet de laatste RoActemra-infusie ten minste 3 maanden geleden zijn. Het is niet bekend of RoActemra wordt uitgescheiden in de moedermelk.

De data die op dit moment beschikbaar zijn wijzen niet op een effect op de vruchtbaarheid door deze behandeling.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit geneesmiddel kan duizeligheid veroorzaken. Als u zich duizelig voelt, rij dan niet en bedien geen machines.

### **RoActemra bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat 26,55 mg natrium bij een maximale dosis van 1200 mg. Houd hier rekening mee als u een natriumarm dieet volgt. Echter, doseringen lager dan 1025 mg van dit geneesmiddel bevatten minder dan 23 mg natrium, dit wil zeggen dat het wezenlijk "natriumvrij" is.

### **3. Hoe gebruikt u RoActemra?**

Voor dit geneesmiddel geldt een beperkt medisch voorschrift door uw arts.

RoActemra zal **door een arts of verpleegkundige aan u gegeven worden als een infuus in een bloedvat**. Zij zullen de oplossing verdunnen, het intraveneuze infuus aanbrengen en u controleren tijdens en na afloop van de behandeling.

#### **Volwassen patiënten met RA**

De gebruikelijke dosering van RoActemra is 8 mg per kg lichaamsgewicht. Afhankelijk van uw respons kan uw arts de dosering verlagen naar 4 mg/kg en dan weer verhogen naar 8 mg/kg.

Volwassenen krijgen RoActemra eenmaal per 4 weken toegediend, via een infuus van een uur, in één van de bloedvaten (intraveneuze infusie).

#### **Kinderen met sJIA (2 jaar en ouder)**

De gebruikelijke dosering van RoActemra is afhankelijk van het gewicht.

- Als uw kind minder dan 30 kg weegt, is de dosering **12 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht**.
- Als uw kind 30 kg of meer weegt, is de dosering **8 mg voor elke kg lichaamsgewicht**.

De dosis wordt bij elke toediening berekend op basis van het lichaamsgewicht.

Kinderen met sJIA krijgen RoActemra eenmaal per 2 weken toegediend via een infuus van een uur in één van de bloedvaten (intraveneuze infusie).

#### **Kinderen met pJIA (2 jaar en ouder)**

De gebruikelijke dosering van RoActemra is afhankelijk van het gewicht.

- Als uw kind minder dan 30 kg weegt, is de dosering **10 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht**.
- Als uw kind 30 kg of meer weegt, is de dosering **8 mg voor elke kg lichaamsgewicht**.

De dosis wordt bij elke toediening berekend op basis van het lichaamsgewicht.

Kinderen met pJIA krijgen RoActemra eenmaal per 4 weken toegediend via een infuus van een uur in één van de bloedvaten (intraveneuze infusie).

#### **Kinderen met CRS**

De gebruikelijke dosering van RoActemra is **8 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht als uw kind 30 kg of meer weegt**.

De dosering van RoActemra is **12 mg voor elke kg lichaamsgewicht als uw kind minder dan 30 kg weegt**.

RoActemra kan alleen of in combinatie met corticosteroïden worden gegeven.

#### **Patiënten met COVID-19**

De gebruikelijke dosering van RoActemra is **8 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht**. Misschien is een tweede dosis nodig.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Omdat RoActemra door een arts of een verpleegkundige wordt toegediend, is het onwaarschijnlijk dat u te veel krijgt. Echter als u zich toch zorgen maakt, overleg dan met uw arts of verpleegkundige.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Omdat RoActemra door een arts of een verpleegkundige wordt toegediend, is het onwaarschijnlijk dat u een dosis mist. Echter als u zich toch zorgen maakt, overleg dan met uw arts of verpleegkundige.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

U mag niet stoppen met RoActemra zonder dat u dat eerst met uw arts heeft besproken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bijwerkingen kunnen nog voorkomen tot 3 maanden of langer na de laatste toediening van RoActemra.

**Mogelijke ernstige bijwerkingen:** meld dit direct aan een arts.

*Deze komen vaak voor: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers*

**Allergische reacties** tijdens of na injectie:

- moeite met ademen, beklemmend gevoel op de borst of een licht gevoel in het hoofd
- huiduitslag, jeuk, netelroos, zwelling van de lippen, tong of gezicht

Als u één van deze reacties opmerkt, vertel dit dan **direct** aan uw arts.

**Tekenen van ernstige infecties:**

- koorts en rillingen
- blaren in de mond of op de huid
- buikpijn

**Tekenen van levertoxiciteit:**

*Deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers*

- vermoeidheid
- buikpijn
- geelzucht (gele verkleuring van de huid of ogen)

Als u één van deze reacties opmerkt, vertel dit dan **zo snel mogelijk** aan uw arts.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen:**

*Deze kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers*

- infecties van de bovenste luchtwegen, met typische symptomen zoals hoesten, verstopte neus, loopneus, keelpijn en hoofdpijn
- hoog vetgehalte (cholesterol) in het bloed

**Vaak voorkomende bijwerkingen:**

*Deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers*

- longinfectie (pneumonie)
- gordelroos (herpes zoster)
- koortsblaasjes (orale herpes simplex), blaren
- huidontsteking (cellulitis), soms met koorts en rillingen
- huiduitslag en jeuk, netelroos

- allergische (overgevoeligheids)reacties
- ooginfectie (conjunctivitis)
- hoofdpijn, duizeligheid, hoge bloeddruk
- zweren in de mond, maagpijn
- het vasthouden van vocht (oedeem) in de onderbenen, gewichtstoename
- hoesten, kortademigheid
- verlaagd aantal witte bloedcellen bij bloedonderzoek (neutropenie, leukopenie)
- afwijkende leverfunctietesten (verhoogde transaminasen)
- verhoogd bilirubine, vastgesteld bij bloedonderzoek
- verlaagde hoeveelheid fibrinogeen (een eiwit dat bij de bloedstolling betrokken is) in het bloed

#### **Soms voorkomende bijwerkingen:**

*Deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers*

- infectie van de darmuitstulpingen (diverticulitis; koorts, misselijkheid, diarree, verstopping, buikpijn)
- rode opgezwollen plekken in de mond
- hoog vetgehalte in het bloed (triglyceridespiegels)
- maagzweer
- nierstenen
- traagwerkende schildklier

#### **Zelden voorkomende bijwerkingen:**

*Deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers*

- stevens-johnsonsyndroom (huiduitslag, wat kan leiden tot ernstige blaarvorming en vervelling van de huid)
- fatale anafylaxie (fatale heftige reactie door uw lichaam door een erge allergie)
- leverontsteking (hepatitis), geelzucht

#### **Zeer zelden voorkomende bijwerkingen:**

*Deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers*

- verlaagde waarden van witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes bij bloedonderzoek
- leverfalen

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### **Kinderen met sJIA**

Over het algemeen waren de bijwerkingen bij sJIA-patiënten vergelijkbaar met de bijwerkingen die gezien werden bij volwassenen met RA. Sommige bijwerkingen werden vaker gezien: ontsteking van de neus en keel, diarree, een lager aantal witte bloedcellen en verhoogde leverenzymen.

#### **Kinderen met pJIA**

Over het algemeen waren de bijwerkingen bij pJIA-patiënten vergelijkbaar met de bijwerkingen die gezien werden bij volwassenen met RA. Sommige bijwerkingen werden vaker gezien: ontsteking van de neus en keel, hoofdpijn, misselijkheid en een lager aantal witte bloedcellen.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na {EXP}. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet invriezen.

Het geneesmiddel in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tocilizumab.  
Elke 4 ml injectieflacon bevat 80 mg tocilizumab (20 mg/ml).  
Elke 10 ml injectieflacon bevat 200 mg tocilizumab (20 mg/ml).  
Elke 20 ml injectieflacon bevat 400 mg tocilizumab (20 mg/ml).
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn sucrose, polysorbaat 80, dinatriumfosfaat dodecahydraat, natrium diwaterstoffosfaat dihydraat en water voor injecties.

### Hoe ziet RoActemra eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

RoActemra is een concentraat voor oplossing voor infusie. Het concentraat is een heldere tot bijna doorschijnende, kleurloze tot lichtgele vloeistof.

RoActemra wordt geleverd in injectieflacons met 4 ml, 10 ml en 20 ml concentraat voor oplossing voor infusie. Verpakkingsgroottes van 1 en 4 injectieflacons. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgroottes op de markt worden gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Malta**

(See Ireland)

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140  
oder  
Chugai Pharma Europe Ltd.  
Zweigniederlassung Deutschland  
Tel: +49 (0) 69 663000 0

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00  
ou  
Chugai Pharma France  
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

**Hrvatska**

Roche d.o.o  
Tel: +385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200



**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000  
or  
Chugai Pharma UK Ltd  
Tel: +44 (0) 208 987 5600

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

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

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

### **Instructies voor verdunning voorafgaand aan toediening**

Parenterale geneesmiddelen dienen voor gebruik geïnspecteerd te worden op aanwezigheid van deeltjes of verkleuring. Alleen oplossingen die helder tot bijna doorschijnend, kleurloos of lichtgeel en vrij van zichtbare deeltjes zijn, mogen worden verdund. Gebruik een steriele naald en spuit om RoActemra te bereiden.

### **Volwassen RA-, COVID-19- en CRS-patiënten ( $\geq 30$ kg)**

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

### **Gebruik bij pediatrische patiënten**

#### **sJIA-, pJIA- en CRS-patiënten $\geq 30$ kg**

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

#### **sJIA- en CRS-patiënten $< 30$ kg**

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

#### **pJIA-patiënten $< 30$ kg**

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

RoActemra is voor eenmalig gebruik.

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

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **RoActemra 162 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit** tocilizumab

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Naast deze bijsluiter ontvangt u een **patiëntenwaarschuwingskaart**. Deze kaart bevat belangrijke risicoinformatie waarvan u op de hoogte moet zijn vóór en tijdens de behandeling met RoActemra.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is RoActemra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is RoActemra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

RoActemra bevat de werkzame stof tocilizumab. Dit is een eiwit, gemaakt door specifieke immuuncellen (monoklonaal antilichaam), dat de werking blokkeert van een specifiek eiwit (cytokine) genaamd interleukine-6. Interleukine-6 is betrokken bij ontstekingsprocessen in het lichaam en het blokkeren daarvan kan de ontstekingen in uw lichaam verminderen. RoActemra wordt gebruikt bij de behandeling van:

- **volwassenen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis (RA)**, een auto-immuunziekte, wanneer eerdere behandelingen niet voldoende hebben gewerkt.
- **volwassenen met ernstige, actieve en progressieve RA** die niet eerder methotrexaatbehandeling hebben ontvangen.

RoActemra helpt om de symptomen van RA, zoals pijn en zwelling in uw gewrichten, te verminderen en kan het uitvoeren van dagelijkse taken doen verbeteren. Van RoActemra is aangetoond dat het de beschadiging van het kraakbeen en het bot van de gewrichten, veroorzaakt door de aandoening, vertraagt en uw vermogen om de normale dagelijkse activiteiten uit te voeren verbetert.

RoActemra wordt meestal in combinatie met een ander geneesmiddel voor RA gegeven dat methotrexaat wordt genoemd. RoActemra kan echter ook alleen worden gegeven, als uw arts bepaalt dat methotrexaat niet geschikt is.

- **volwassenen met een aandoening van de slagaderen, die *Giant Cell Arteritis (GCA)* of reuscelararteritis wordt genoemd**, veroorzaakt door ontsteking van de grootste slagaderen van het lichaam, met name de slagaderen die zorgen voor de bloedtoevoer naar het hoofd en de hals. De symptomen zijn onder andere hoofdpijn, vermoeidheid en pijn aan de kaak. De gevolgen kunnen onder andere beroertes en blindheid zijn.

RoActemra kan de pijn en zwelling van de slagaderen en aders in uw hoofd, hals en armen verminderen.

GCA wordt meestal behandeld met geneesmiddelen die steroïden worden genoemd. Deze middelen zijn meestal effectief, maar kunnen bijwerkingen veroorzaken als ze voor lange tijd in hoge doses gebruikt worden. Het verminderen van de dosering van steroïden kan er ook toe leiden dat er een 'flare-up' (opvlamming) van GCA optreedt. Door RoActemra aan de behandeling toe te voegen kunnen steroïden voor een kortere tijd gebruikt worden, terwijl de GCA toch onder controle blijft.

- **kinderen en jongeren van 1 jaar en ouder met actieve *systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA)***, een ontstekingsziekte die pijn en zwelling van één of meer gewrichten en koorts en huiduitslag veroorzaakt.

RoActemra wordt gebruikt om de symptomen van sJIA te verbeteren en kan gegeven worden samen met methotrexaat of op zichzelf.

- **kinderen en jongeren van 2 jaar en ouder met actieve *polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (pJIA)***. Dit is een ontstekingsziekte die pijn en zwelling van één of meer gewrichten veroorzaakt.

RoActemra wordt gebruikt om de symptomen van pJIA te verbeteren. Het kan gegeven worden samen met methotrexaat of op zichzelf.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U of uw kind heeft een actieve, ernstige infectie.

Als één van bovengenoemde punten op u van toepassing is, vertel het dan aan een arts. Gebruik RoActemra niet.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Als u **allergische reacties** ervaart, zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende ademhaling, ernstige duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, zwelling van de lippen, tong of het gezicht of jeukende huid, netelroos of huiduitslag tijdens of na de injectie, **meld dit direct aan uw arts**.
- Neem de volgende dosis niet als u symptomen heeft gehad van een allergische reactie na toediening van RoActemra, totdat u uw arts heeft geïnformeerd EN uw arts u heeft verteld om de volgende dosis te nemen.

- Als u een **infectie** heeft, wat voor infectie dan ook, kort- of langdurend, of als u vaak infecties krijgt, meld dit dan aan uw arts. **Meld ook direct aan uw arts** als u zich onwel voelt. RoActemra kan ervoor zorgen dat uw lichaam minder goed in staat is om op infecties te reageren en het kan een bestaande infectie verergeren of het risico op het krijgen van een nieuwe infectie verhogen.
- Als u een voorgeschiedenis heeft van **tuberculose**, meld dit dan aan uw arts. Uw arts zal u controleren op klachten of symptomen van tuberculose voordat u start met RoActemra. Als u tijdens of na de behandeling symptomen van tuberculose ervaart (aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts), of een andere infectie krijgt, meld dit direct aan uw arts.
- Als u een voorgeschiedenis heeft van **zweren in de darm** of **diverticulitis**, meld dit dan aan uw arts. De symptomen kunnen bestaan uit buikpijn en onverklaarbare veranderingen van de stoelgang gepaard gaande met koorts.
- Als u een **leveraandoening** heeft, meld dit dan aan uw arts. Voordat u start met RoActemra kan uw arts een bloedonderzoek doen om uw leverfunctie te controleren.
- Als u **recent een vaccinatie heeft gehad of gevaccineerd gaat worden**, meld dit dan aan uw arts. Het wordt voor alle patiënten aanbevolen om bij te zijn met al hun inentingën voordat gestart wordt met de RoActemra-behandeling. Bepaalde typen vaccins mogen niet gegeven worden tijdens de behandeling met RoActemra.
- Als u **kanker** heeft, meld dit dan aan uw arts. Uw arts zal dan beslissen of u toch RoActemra mag krijgen.
- Als u **cardiovasculaire risicofactoren** heeft zoals een verhoogde bloeddruk en verhoogde cholesterolspiegels, meld dit dan aan uw arts. Deze factoren dienen te worden gecontroleerd gedurende de behandeling met RoActemra.
- Als u matige tot ernstige **nierfunctieproblemen** heeft, zal uw arts u nauwlettend controleren.
- Als u **aanhoudende hoofdpijn** heeft.

Voordat u RoActemra krijgt, zal uw arts een bloedonderzoek doen om te bepalen of u een verlaagd aantal witte bloedcellen, een verlaagd aantal bloedplaatjes of verhoogde leverenzymwaarden heeft.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

RoActemra subcutane injectie wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 1 jaar. RoActemra mag niet worden gegeven aan kinderen met sJIA die minder dan 10 kg wegen.

Als een kind het **macrofaagactivatiesyndroom** heeft gehad (activatie en ongecontroleerde groei van specifieke bloedcellen), vertel dit dan aan uw arts. Uw arts zal moeten besluiten of het kind nog wel RoActemra kan krijgen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast RoActemra nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

RoActemra kan de werking van sommige geneesmiddelen beïnvloeden, waardoor aanpassing van de dosering van deze geneesmiddelen nodig kan zijn. Vertel uw arts wanneer u geneesmiddelen gebruikt die één van de volgende werkzame stoffen bevatten:

- methylprednisolon, dexamethason, gebruikt om ontsteking te verminderen
- simvastatine of atorvastatine, voor verlaging van cholesterolspiegels
- calciumkanaalblokkers (bijv. amlodipine), voor de behandeling van verhoogde bloeddruk
- theofylline, voor de behandeling van astma

- warfarine of fenprocoumon, bloedverduuners
- fenytoïne, voor de behandeling van stuipen
- ciclosporine, gebruikt voor onderdrukking van het immuunsysteem bij orgaantransplantatie
- benzodiazepines (bijv. temazepam), voor verlichting van angst

Wegens het ontbreken van klinische ervaring, wordt RoActemra niet aanbevolen in combinatie met andere biologische geneesmiddelen voor de behandeling van RA, sJIA, pJIA of GCA.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

**RoActemra mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap** tenzij het echt noodzakelijk is. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

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

**Stop met het geven van borstvoeding als u RoActemra gaat gebruiken** en overleg met uw arts. Voordat u borstvoeding gaat geven, moet de laatste behandeling met RoActemra ten minste 3 maanden geleden zijn. Het is niet bekend of RoActemra wordt uitgescheiden in de moedermelk.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit geneesmiddel kan duizeligheid veroorzaken. Als u zich duizelig voelt, rij dan niet en bedien geen machines.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

De behandeling zal voorgeschreven en gestart worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van RA, sJIA, pJIA of GCA.

### **De aanbevolen dosering**

De dosering voor volwassenen met RA of GCA is eenmaal per week 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde spuit).

### **Kinderen en jongeren met sJIA (1 jaar en ouder)**

**De gebruikelijke dosering van RoActemra is afhankelijk van het gewicht van de patiënt.**

- Als de patiënt **minder dan 30 kg** weegt, is de dosering **eenmaal per 2 weken** 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde spuit).
- Als de patiënt **30 kg of meer** weegt, is de dosering **eenmaal per week** 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde spuit).

### **Kinderen en jongeren met pJIA (2 jaar en ouder)**

**De gebruikelijke dosering van RoActemra is afhankelijk van het gewicht van de patiënt.**

- Als de patiënt **minder dan 30 kg** weegt, is de dosering **eenmaal per 3 weken** 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde spuit).
- Als de patiënt **30 kg of meer** weegt, is de dosering **eenmaal per 2 weken** 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde spuit).

RoActemra wordt gegeven door een injectie onder de huid (*subcutaan*). Bij de start van de behandeling zal waarschijnlijk uw arts of verpleegkundige RoActemra bij u injecteren. Uw arts kan echter ook besluiten dat u RoActemra zelf mag injecteren. In dit geval zult u getraind worden om

RoActemra zelf te injecteren. Ouders en voogden zullen getraind worden om RoActemra te injecteren bij patiënten die dit niet zelf kunnen, zoals kinderen.

Overleg met uw arts als u vragen heeft over het zelf toedienen van een injectie. U vindt gedetailleerde 'instructies voor toediening' aan het eind van deze bijsluiter.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Omdat RoActemra wordt gegeven in een voorgevulde spuit, is het niet waarschijnlijk dat u te veel zult gebruiken. Als u zich toch zorgen maakt, overleg dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Als volwassenen met RA of GCA of kinderen of jongeren met sJIA vergeten dit middel te gebruiken**

Het is belangrijk dat u RoActemra precies gebruikt zoals voorgeschreven door uw arts. Houd uw volgende dosis in de gaten.

- Als u uw wekelijkse dosis mist en u komt hier binnen 7 dagen van de geplande dosis achter, neem uw dosis dan op de volgende geplande dag.
- Als u uw 2-wekelijkse dosis mist en u komt hier binnen 7 dagen van de geplande dosis achter, injecteer dan een dosis zodra u eraan denkt en neem uw volgende dosis op de volgende geplande dag.
- Als u er na meer dan 7 dagen na de geplande dosis achter komt dat u uw dosis heeft gemist, of wanneer u niet zeker bent wanneer u RoActemra moet injecteren, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Als kinderen of jongeren met pJIA vergeten dit middel te gebruiken**

Het is belangrijk dat u RoActemra precies gebruikt zoals voorgeschreven door uw arts. Houd de volgende dosis in de gaten.

- Als een dosis is gemist en u komt hier binnen 7 dagen van de geplande dosis achter, injecteer dan een dosis zodra u eraan denkt en neem de volgende dosis op de volgende geplande dag.
- Als er na meer dan 7 dagen na de geplande dosis een dosis is gemist, of wanneer u niet zeker bent wanneer u RoActemra moet injecteren, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

U mag niet stoppen met RoActemra zonder dat u dat eerst met uw arts heeft besproken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bijwerkingen kunnen nog voorkomen tot 3 maanden of langer na de laatste toediening van RoActemra.

**Mogelijke ernstige bijwerkingen:** meld dit direct aan een arts.

*Deze komen vaak voor: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers*

**Allergische reacties** tijdens of na injectie:

- moeite met ademen, beklemmend gevoel op de borst of een licht gevoel in het hoofd
- huiduitslag, jeuk, netelroos, zwelling van de lippen, tong of gezicht

Als u één van deze reacties opmerkt, vertel dit dan **direct** aan uw arts.

**Tekenen van ernstige infecties:**

- koorts en rillingen
- blaren in de mond of op de huid

- buikpijn

**Tekenen van levertoxiciteit:**

*Deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers*

- vermoeidheid
- buikpijn
- geelzucht (gele verkleuring van de huid of ogen)

Als u één van deze reacties opmerkt, vertel dit dan **zo snel mogelijk** aan uw arts.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen:**

*Deze kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers*

- infecties van de bovenste luchtwegen, met typische symptomen zoals hoesten, verstopte neus, loopneus, keelpijn en hoofdpijn
- hoog vetgehalte (cholesterol) in het bloed
- reacties op de injectieplaats

**Vaak voorkomende bijwerkingen:**

*Deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers*

- longinfectie (pneumonie)
- gordelroos (herpes zoster)
- koortsblaasjes (orale herpes simplex), blaren
- huidinfectie (cellulitis), soms met koorts en rillingen
- huiduitslag en jeuk, netelroos
- allergische (overgevoeligheids)reacties
- ooginfectie (conjunctivitis)
- hoofdpijn, duizeligheid, hoge bloeddruk
- zweren in de mond, maagpijn
- het vasthouden van vocht (oedeem) in de onderbenen, gewichtstoename
- hoesten, kortademigheid
- verlaagd aantal witte bloedcellen, vastgesteld bij bloedonderzoek (neutropenie, leukopenie)
- afwijkende leverfunctietesten (verhoogde transaminasen)
- verhoogd bilirubine, vastgesteld bij bloedonderzoek
- verlaagde hoeveelheid fibrinogeen (een eiwit dat bij de bloedstolling betrokken is) in het bloed

**Soms voorkomende bijwerkingen:**

*Deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers*

- infectie van de darmuitstulpingen (diverticulitis; koorts, misselijkheid, diarree, verstopping (obstipatie), buikpijn)
- rode opgezwollen plekken in de mond
- hoog vetgehalte in het bloed (triglyceridespiegels)
- maagzweer
- nierstenen
- traagwerkende schildklier

**Zelden voorkomende bijwerkingen:**

*Deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers*

- Stevens-johnsonsyndroom (huiduitslag, wat kan leiden tot ernstige blaarvorming en vervelling van de huid)
- fatale anafylaxie (fatale heftige reactie door uw lichaam door een erge allergie)
- leverontsteking (hepatitis), geelzucht

**Zeer zelden voorkomende bijwerkingen:**

*Deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers*

- verlaagde waarden van witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes bij bloedonderzoek



- leverfalen

### **Bijwerkingen bij kinderen en jongeren met sJIA of pJIA**

Over het algemeen zijn de bijwerkingen bij kinderen en jongeren met sJIA of pJIA vergelijkbaar met de bijwerkingen bij volwassenen. Sommige bijwerkingen worden vaker gezien bij kinderen en jongeren: ontsteking van de neus en keel, hoofdpijn, misselijkheid en een lager aantal witte bloedcellen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de voorgevulde spuit en de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

De voorgevulde spuiten in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht.

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

De voorgevulde spuit mag niet geschud worden. Na het verwijderen van de dop moet de injectie binnen 5 minuten gegeven worden om te voorkomen dat het middel uitdroogt waardoor de naald blokkeert. Als de voorgevulde spuit niet binnen 5 minuten na het verwijderen van de dop wordt gebruikt, dan moet u deze weggooien in een naaldencontainer en moet u een nieuwe voorgevulde spuit gebruiken.

Als u na het inbrengen van de naald de zuiger niet naar beneden kunt drukken, dan moet u de voorgevulde spuit weggooien in een naaldencontainer en een nieuwe voorgevulde spuit gebruiken.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is tocilizumab.  
Elke voorgevulde spuit bevat 162 mg tocilizumab in 0,9 ml.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydraat, L-arginine/L-arginine hydrochloride, L-methionine, polysorbaat 80 en water voor injecties.

### **Hoe ziet RoActemra eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

RoActemra is een oplossing voor injectie. De oplossing is kleurloos tot lichtgeel.

RoActemra wordt geleverd in een voorgevulde spuit van 0,9 ml met daarin 162 mg tocilizumab-oplossing voor injectie.

Elke verpakking bevat 4 voorgevulde spuit en multi-packs bevatten 12 (3 verpakkingen van 4) voorgevulde spuit. Niet alle genoemde verpakkingsoorten worden in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Malta**

(See Ireland)

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140  
oder  
Chugai Pharma Europe Ltd.  
Zweigniederlassung Deutschland  
Tel: +49 (0) 69 663000 0

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00  
ou  
Chugai Pharma France  
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

**Hrvatska**

Roche d.o.o  
Tel: +385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000  
or  
Chugai Pharma UK Ltd  
Tel: +44 (0) 208 987 5600

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

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

## Wat moet ik weten om mijn voorgevulde spuit met RoActemra veilig te gebruiken?

Het is belangrijk om deze instructies te lezen, te begrijpen en op te volgen, zodat de voorgevulde spuit met RoActemra op de juiste manier gebruikt wordt door uzelf of uw verzorger. Deze instructies vervangen niet de training die u krijgt van uw zorgverlener.

Uw zorgverlener zal u laten zien hoe u op de juiste manier voorbereidingen treft en injecteert, voordat u de voorgevulde spuit met RoActemra voor de eerste keer zelf gebruikt. Stel uw zorgverlener alle vragen die u heeft. Probeer niet zelf een injectie toe te dienen totdat u zeker weet dat u begrijpt hoe u de voorgevulde spuit met RoActemra moet gebruiken.

Lees ook de bijsluiters die u vindt bij de voorgevulde spuit met RoActemra voor de meest belangrijke informatie over het geneesmiddel. Het is belangrijk dat u onder controle van uw zorgverlener blijft tijdens het gebruik van RoActemra.

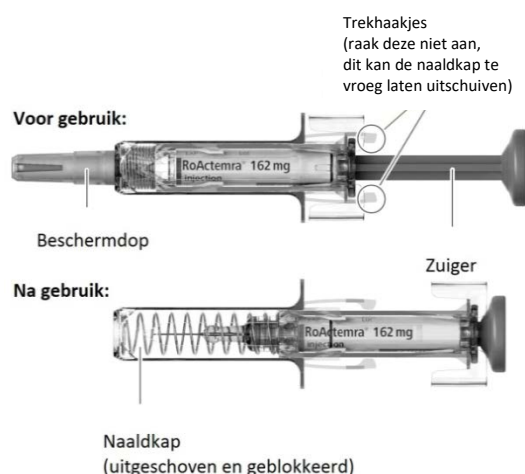
### Belangrijke informatie:

- Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze beschadigd lijkt te zijn.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als deze troebel, wazig of verkleurd is of deeltjes bevat.
- Probeer nooit om de voorgevulde spuit te openen of uit elkaar te halen.
- De beschermdop niet verwijderen voordat u klaar bent om te injecteren.
- Niet injecteren door kleding die over de huid zit.
- Nooit dezelfde voorgevulde spuit hergebruiken.
- De trekhaakjes niet aanraken aangezien daarmee de spuit kan beschadigen.

### Bewaren

**Houd de voorgevulde spuit met RoActemra en alle geneesmiddelen buiten het zicht en bereik van kinderen.** Bewaar de voorgevulde spuit altijd in de koelkast bij een temperatuur van 2°C–8 °C. Eenmaal uit de koelkast gehaald, kan de voorgevulde spuit tot 2 weken beneden 30°C worden bewaard. De voorgevulde spuit moet altijd in de buitenverpakking worden bewaard. Bescherm de voorgevulde spuit tegen bevriezing en tegen licht. De spuiten droog bewaren.

### Onderdelen van de voorgevulde spuit



### U heeft het volgende nodig om uzelf een injectie te geven:

Aanwezig in de verpakking:

- Voorgevulde spuit

Niet aanwezig in de verpakking:

- Alcoholdoekje

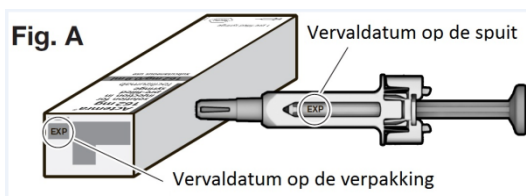
- Steriel watje of gaasje
- Niet-doorprikbare bak of naaldencontainer voor het veilig weggooien van de beschermdop en de gebruikte voorgevulde spuit

Een plek om de benodigdheden voor te bereiden:

- **Vind hiervoor een goed verlicht, schoon en plat oppervlak, zoals een tafel.**

### Stap 1. Visuele controle van de spuit

- Neem de verpakking, met daarin de spuit, uit de koelkast en open de verpakking. Raak de trekhaakjes op de spuit niet aan, aangezien de spuit hierdoor kan beschadigen.
- Neem de spuit uit de verpakking en bekijk de spuit en het geneesmiddel in de spuit. Dit is belangrijk om er zeker van te zijn dat de spuit en het geneesmiddel veilig gebruikt kunnen worden.
- Controleer de vervaldatum op de verpakking en op de voorgevulde spuit (zie figuur A) om te bevestigen dat deze niet voorbij/verlopen is. Gebruik de voorgevulde spuit niet als de vervaldatum verlopen is. Dit is belangrijk om er zeker van te zijn dat de spuit en het geneesmiddel veilig gebruikt kunnen worden.



- Gooi de spuit weg en gebruik deze niet als:
  - het geneesmiddel troebel is
  - het geneesmiddel deeltjes bevat
  - het geneesmiddel een andere kleur heeft dan kleurloos tot lichtgeel
  - een onderdeel van de spuit beschadigd lijkt

### Stap 2. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen

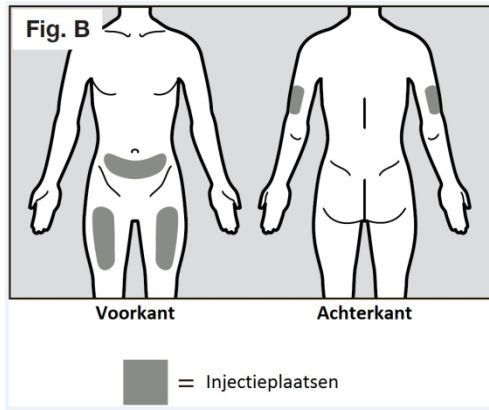
- Niet de beschermdop op uw spuit verwijderen, totdat u bij stap 5 bent. Het vroegtijdig verwijderen van de beschermdop kan het middel doen uitdrogen waardoor de naald kan blokkeren.
- Leg de voorgevulde spuit op een schone, vlakke ondergrond. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur (18°C–28°C) komen gedurende ongeveer 25-30 minuten. Het niet op kamertemperatuur laten komen van de spuit kan een onprettige injectie tot gevolg hebben en het kan lastig zijn om de zuiger in te drukken.
- Warm de voorgevulde spuit niet op een andere manier op.

### Stap 3. Was uw handen

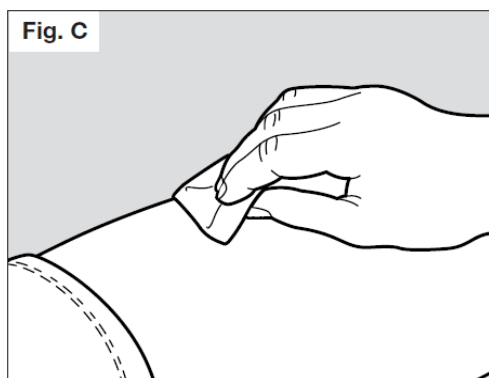
- Was uw handen met water en zeep.

#### Stap 4. Kies een injectieplaats en bereid deze voor

- De aanbevolen injectieplaatsen zijn de voorkant en het midden van uw dijbenen en het lagere gedeelte van uw buik onder de navel, behalve de 5 centimeter direct rondom de navel (zie figuur B).
- Als een verzorger de injectie geeft, mag ook de buitenzijde van de bovenarmen gebruikt worden (zie figuur B).



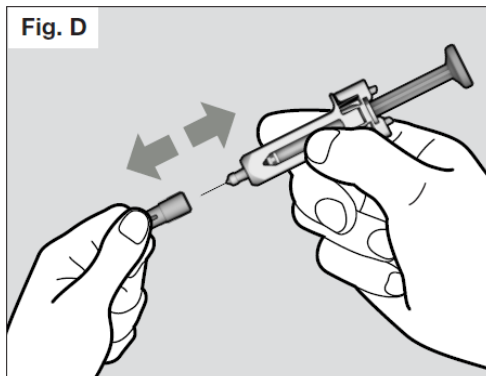
- U moet elke keer als u uzelf een injectie geeft een andere injectieplaats gebruiken, ten minste drie centimeter van de plaats die u gebruikt heeft voor uw vorige injectie.
- Injecteer niet op plaatsen die geïrriteerd kunnen worden door een riem of heupband. Injecteer niet in moedervlekken, littekens, blauwe plekken of op plaatsen waar de huid gevoelig, rood, hard of beschadigd is.
- Maak de gekozen injectieplaats schoon met behulp van een alcoholdoekje (zie figuur C) om het risico op infecties te beperken.



- Laat de huid drogen gedurende ongeveer 10 seconden.
- Zorg ervoor dat u de schoongemaakte plaats niet aanraakt voorafgaand aan de injectie. Niet wapperen of blazen op de schoongemaakte plaats.

### Stap 5. Verwijder de beschermdop

- Houd de spuit niet vast bij de zuiger terwijl u de beschermdop verwijdert.
- Houd de spuit met één hand stevig vast en verwijder met uw andere hand de beschermdop (zie figuur D). Als het niet lukt om de beschermdop te verwijderen, moet u hulp vragen van een verzorger of contact opnemen met uw zorgverlener.



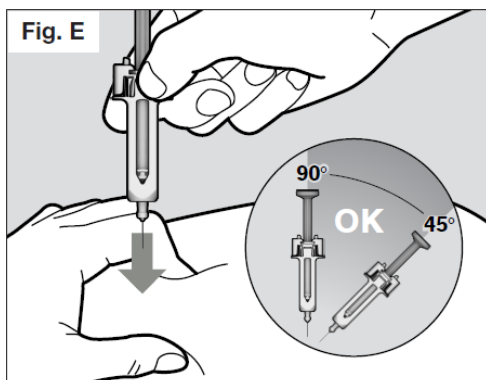
- Raak de naald niet aan en laat deze nergens mee in contact komen.
- Het kan zijn dat u een druppeltje vloeistof aan het uiteinde van de naald ziet. Dit is normaal.
- Gooi de beschermdop in de niet-doorprikbare bak of naaldencontainer.

LET OP: na het verwijderen van de beschermdop, moet de spuit meteen worden gebruikt.

- Als de spuit niet binnen 5 minuten na het verwijderen van de beschermdop wordt gebruikt, moet deze weggegooid worden in de niet-doorprikbare bak of naaldencontainer en moet een nieuwe spuit worden gebruikt. Als de beschermdop langer dan 5 minuten van de spuit is, kan het moeilijker zijn om de injectie toe te dienen aangezien het middel kan uitdrogen waardoor de naald kan blokkeren.
- Plaats nooit na verwijderen de beschermdop terug.

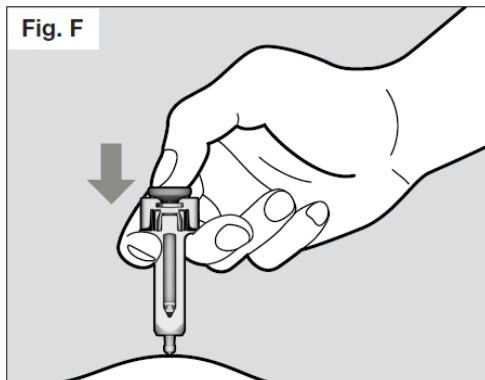
### Stap 6. Geef de injectie

- Houd de spuit op een gemakkelijke manier in uw hand.
- Neem met uw andere hand een huidplooi op, op de injectieplaats die u heeft schoongemaakt, zodat de naald op de juiste manier onder de huid kan worden gestoken. Het nemen van een huidplooi is belangrijk om ervoor te zorgen dat u onder de huid injecteert (in het vetweefsel) maar niet dieper (in de spier). Een injectie in de spier kan pijnlijk zijn.
- Trek of duw niet aan de zuiger terwijl u de naald in uw huid duwt.
- Duw de gehele naald in de huidplooi onder een hoek van 45° tot 90° met een snelle, krachtige beweging (zie figuur E).

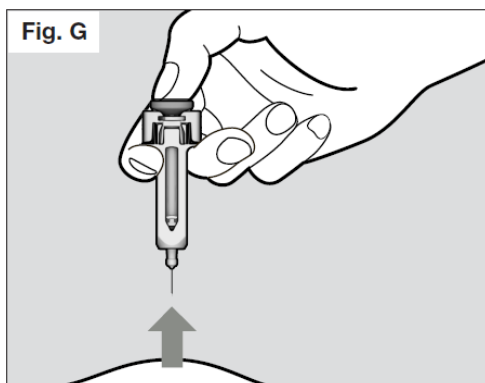


Het is belangrijk om de juiste hoek te kiezen om er zeker van te zijn dat het medicijn onder de huid wordt afgegeven (in het vetweefsel), omdat anders de injectie pijnlijk kan zijn en het medicijn mogelijk niet werkt.

- Houd nu de spuit in de juiste positie en laat de huidplooi los.
- Injecteer langzaam al het medicijn door voorzichtig de zuiger volledig in te duwen (zie figuur F). U moet de zuiger helemaal naar beneden duwen om ervoor te zorgen dat u de volledige dosis van het medicijn krijgt en om ervoor te zorgen dat de trekhaakjes helemaal opzij worden geduwd. Als de zuiger niet volledig in de spuit wordt gedrukt, kan de naaldkap niet uitschuiven en de naald beschermen bij het verwijderen. Als de naald niet beschermd wordt, ga dan voorzichtig verder en doe de spuit in de niet-doorprikbare bak of naaldencontainer om verwonding door de naald te voorkomen.

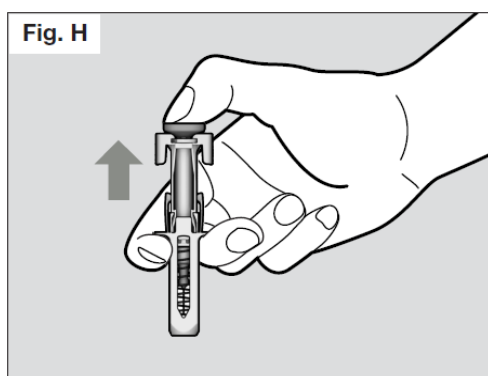


- Wanneer de zuiger helemaal naar beneden is geduwd, houd de zuiger dan ingedrukt om er zeker van te zijn dat al het medicijn geïnjecteerd is, voordat u de naald uit de huid trekt.
- Houd de zuiger naar beneden gedrukt terwijl u de naald uit de huid trekt onder dezelfde hoek als waarin u de naald heeft ingestoken (zie figuur G).
- Als u na het inbrengen van de naald de zuiger niet naar beneden kunt drukken, dan moet u de voorgevulde spuit weggoien in een naaldencontainer en een nieuwe voorgevulde spuit gebruiken (begin opnieuw bij stap 2). Als u nog steeds problemen ondervindt, neem dan contact op met uw zorgverlener.





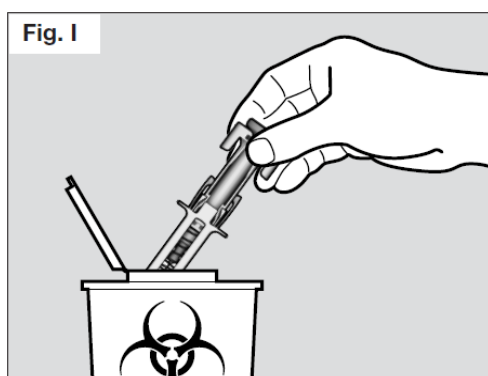
- Wanneer de naald volledig uit de huid is verwijderd, laat dan de zuiger los zodat de naaldkap de naald kan afsluiten (zie figuur H).



- Als u bloeddruppels ziet op de injectieplaats, dan kunt u een steriel watje of gaasje op de injectieplaats drukken gedurende 10 seconden.
- Niet over de injectieplaats wrijven.

### Stap 7. Weggoien van de spuit

- Probeer de dop niet terug te plaatsen op de spuit.
- Gooi gebruikte spuiten weg in een niet-doorprikbare bak of naaldencontainer. Als u geen naaldencontainer heeft, vraag dan uw zorgverlener of apotheker om informatie over het verkrijgen van een naaldencontainer of welk ander type niet-doorprikbare bakken geschikt zijn voor het veilig weggoien van uw gebruikte spuiten (zie figuur I).



Besprek met uw zorgverlener of er verdere instructies zijn voor het op de juiste manier afvoeren van gebruikte spuiten. Er kunnen mogelijk lokale richtlijnen zijn over het weggoien van gebruikte spuiten.

Gebruikte spuiten, niet-doorprikbare bakken of naaldencontainers niet weggoien met het restafval of recycleafval.

- De volle containers afvoeren zoals aangegeven door uw zorgverlener of apotheker.
- Houd de niet-doorprikbare bakken of naaldencontainers altijd buiten het zicht en bereik van kinderen.

### Advies voor patiënten over overgevoelighedsreacties (indien ernstig ook bekend als anafylaxie)

Als u op enig moment na een injectie klachten krijgt, zoals huiduitslag, jeuk, rillingen, zwelling van gezicht, lippen, tong of keel, pijn op de borst, piepende ademhaling, problemen met ademen of slikken, of als u zich duizelig of flauw voelt, moet u direct naar de spoedeisende hulp, indien u op dat moment niet in het ziekenhuis bent voor de RoActemra-injectie.

**Advies voor patiënten over vroegtijdige herkenning en behandeling van infecties, om het risico op een ernstige infectie te beperken.**

Wees alert op de eerste verschijnselen van een infectie, zoals:

- lichaamspijn, koorts, rillingen
- hoest, onprettig gevoel of beklemmend gevoel op de borst, kortademigheid
- roodheid, warmte, ongebruikelijke zwelling van huid of gewricht
- gevoelige of pijnlijke buik en/of veranderingen in het functioneren van de darmen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts en zoek medische hulp als u denkt dat u een infectie heeft.

**Als u zich ergens zorgen over maakt of als u vragen heeft over uw spuit, neem dan contact op met uw zorgverlener of apotheker voor advies.**

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### RoActemra 162 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (ACTPen®) tocilizumab

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Naast deze bijsluiter ontvangt u een **patiëntenwaarschuwingskaart**. Deze kaart bevat belangrijke risicoinformatie waarvan u op de hoogte moet zijn vóór en tijdens de behandeling met RoActemra.

#### Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is RoActemra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### 1. Wat is RoActemra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

RoActemra bevat de werkzame stof tocilizumab. Dit is een eiwit, gemaakt door specifieke immuuncellen (monoklonaal antilichaam), dat de werking blokkeert van een specifiek eiwit (cytokine) genaamd interleukine-6. Interleukine-6 is betrokken bij ontstekingsprocessen in het lichaam en het blokkeren daarvan kan de ontstekingen in uw lichaam verminderen. RoActemra wordt gebruikt bij de behandeling van:

- **volwassenen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis (RA)**, een auto-immuunziekte, wanneer eerdere behandelingen niet voldoende hebben gewerkt.
- **volwassenen met ernstige, actieve en progressieve RA** die niet eerder methotrexaatbehandeling hebben ontvangen.

RoActemra helpt om de symptomen van RA, zoals pijn en zwelling in uw gewrichten, te verminderen en kan het uitvoeren van dagelijkse taken doen verbeteren. Van RoActemra is aangetoond dat het de beschadiging van het kraakbeen en het bot van de gewrichten, veroorzaakt door de aandoening, vertraagt en uw vermogen om de normale dagelijkse activiteiten uit te voeren verbetert.

RoActemra wordt meestal in combinatie met een ander geneesmiddel voor RA gegeven dat methotrexaat wordt genoemd. RoActemra kan echter ook alleen worden gegeven, als uw arts bepaalt dat methotrexaat niet geschikt is.

- **volwassenen met een aandoening van de slagaderen, die *Giant Cell Arteritis (GCA)* of *reuscelararteritis* wordt genoemd**, veroorzaakt door ontsteking van de grootste slagaderen van het lichaam, met name de slagaderen die zorgen voor de bloedtoevoer naar het hoofd en de hals. De symptomen zijn onder andere hoofdpijn, vermoeidheid en pijn aan de kaak. De gevolgen kunnen onder andere beroertes en blindheid zijn.

RoActemra kan de pijn en zwelling van de slagaderen en aders in uw hoofd, hals en armen verminderen.

GCA wordt meestal behandeld met geneesmiddelen die steroïden worden genoemd. Deze middelen zijn meestal effectief, maar kunnen bijwerkingen veroorzaken als ze voor lange tijd in hoge doses gebruikt worden. Het verminderen van de dosering van steroïden kan er ook toe leiden dat er een 'flare-up' (opvlamming) van GCA optreedt. Door RoActemra aan de behandeling toe te voegen kunnen steroïden voor een kortere tijd gebruikt worden, terwijl de GCA toch onder controle blijft.

- **kinderen en jongeren van 12 jaar en ouder met actieve *systemische juveniele idiopathische artritis* (sJIA)**, een ontstekingsziekte die pijn en zwelling van een of meer gewrichten en koorts en huiduitslag veroorzaakt.

RoActemra wordt gebruikt om de klachten van sJIA te verbeteren en kan gegeven worden samen met methotrexaat of op zichzelf.

- **kinderen en jongeren van 12 jaar en ouder met actieve *polyarticulaire juveniele idiopathische artritis* (pJIA)**. Dit is een ontstekingsziekte die pijn en zwelling van een of meer gewrichten veroorzaakt.

RoActemra wordt gebruikt om de klachten van pJIA te verbeteren. Het kan gegeven worden samen met methotrexaat of op zichzelf.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent of het kind waar u voor zorgt is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U of het kind waar u voor zorgt heeft een actieve, ernstige infectie.

Als een van bovengenoemde punten op u van toepassing is, vertel het dan aan een arts. Gebruik RoActemra niet.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Als u **allergische reacties** ervaart, zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende ademhaling, ernstige duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, zwelling van de lippen, tong of het gezicht of jeukende huid, netelroos of huiduitslag tijdens of na de injectie, **meld dit direct aan uw arts**.
- Neem de volgende dosis niet als u symptomen heeft gehad van een allergische reactie na toediening van RoActemra, totdat u uw arts heeft geïnformeerd EN uw arts u heeft verteld om de volgende dosis te nemen.
- Als u een **infectie** heeft, wat voor infectie dan ook, kort- of langdurend, of als u vaak infecties krijgt, meld dit dan aan uw arts. **Meld het ook direct aan uw arts** als u zich onwel voelt. RoActemra kan ervoor zorgen dat uw lichaam minder goed in staat is om op infecties te reageren en het kan een bestaande infectie verergeren of het risico op het krijgen van een nieuwe infectie verhogen.

- Als u een voorgeschiedenis heeft van **tuberculose**, meld dit dan aan uw arts. Uw arts zal u controleren op klachten of symptomen van tuberculose voordat u start met RoActemra. Als u tijdens of na de behandeling symptomen van tuberculose ervaart (aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts), of een andere infectie krijgt, meld dit direct aan uw arts.
- Als u een voorgeschiedenis heeft van **zweren in de darm** of **diverticulitis**, meld dit dan aan uw arts. De symptomen kunnen bestaan uit buikpijn en onverklaarbare veranderingen van de stoelgang gepaard gaande met koorts.
- Als u een **leveraandoening** heeft, meld dit dan aan uw arts. Voordat u start met RoActemra kan uw arts een bloedonderzoek doen om uw leverfunctie te controleren.
- Als u **recent een vaccinatie heeft gehad of gevaccineerd gaat worden**, meld dit dan aan uw arts. Het wordt voor alle patiënten aanbevolen om bij te zijn met al hun inentingën voordat gestart wordt met de RoActemra-behandeling. Bepaalde typen vaccins mogen niet gegeven worden tijdens de behandeling met RoActemra.
- Als u **kanker** heeft, meld dit dan aan uw arts. Uw arts zal dan beslissen of u toch RoActemra mag krijgen.
- Als u **cardiovasculaire risicofactoren** heeft zoals een verhoogde bloeddruk en verhoogde cholesterolspiegels, meld dit dan aan uw arts. Deze factoren dienen te worden gecontroleerd gedurende de behandeling met RoActemra.
- Als u matige tot ernstige **nierfunctieproblemen** heeft, zal uw arts u nauwlettend controleren.
- Als u **aanhoudende hoofdpijn** heeft.

Voordat u RoActemra krijgt, zal uw arts een bloedonderzoek doen om te bepalen of u een verlaagd aantal witte bloedcellen, een verlaagd aantal bloedplaatjes of verhoogde leverenzymwaarden heeft.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

RoActemra voorgevulde pen (ACTPen) wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. RoActemra mag niet worden gegeven aan kinderen met sJIA die minder dan 10 kg wegen.

Als een kind het **macrofaagactivatiesyndroom** heeft gehad (activatie en ongecontroleerde groei van specifieke bloedcellen), vertel dit dan aan uw arts. Uw arts zal moeten besluiten of het kind nog wel RoActemra kan krijgen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast RoActemra nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

RoActemra kan de werking van sommige geneesmiddelen beïnvloeden, waardoor aanpassing van de dosering van deze geneesmiddelen nodig kan zijn. Vertel uw arts wanneer u geneesmiddelen gebruikt die een van de volgende werkzame stoffen bevatten:

- methylprednisolon, dexamethason, gebruikt om ontsteking te verminderen
- simvastatine of atorvastatine, voor verlaging van cholesterolspiegels
- calciumkanaalblokkers (bijv. amlodipine), voor de behandeling van verhoogde bloeddruk
- theofylline, voor de behandeling van astma
- warfarine of fenprocoumon, bloedverduuners
- fenytoïne, voor de behandeling van stuipen
- ciclosporine, gebruikt voor onderdrukking van het immuunsysteem bij orgaantransplantatie
- benzodiazepines (bijv. temazepam), voor verlichting van angst

Wegens het ontbreken van klinische ervaring, wordt RoActemra niet aanbevolen in combinatie met andere biologische geneesmiddelen voor de behandeling van RA, sJIA, pJIA of GCA.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

**RoActemra mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap** tenzij het echt noodzakelijk is. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

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

**Stop met het geven van borstvoeding als u RoActemra gaat gebruiken** en overleg met uw arts. Voordat u borstvoeding gaat geven, moet de laatste behandeling met RoActemra ten minste 3 maanden geleden zijn. Het is niet bekend of RoActemra wordt uitgescheiden in de moedermelk.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit geneesmiddel kan duizeligheid veroorzaken. Als u zich duizelig voelt, rij dan niet en bedien geen machines.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

De behandeling zal voorgeschreven en gestart worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van RA, sJIA, pJIA of GCA.

### **De aanbevolen dosering**

De dosering voor RA of GCA voor alle volwassenen is eenmaal per week 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde pen).

### **Kinderen en jongeren met sJIA (12 jaar en ouder)**

**De gebruikelijke dosering van RoActemra is afhankelijk van het gewicht van de patiënt.**

- Als de patiënt **minder dan 30 kg** weegt, is de dosering **eenmaal per 2 weken** 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde pen).
- Als de patiënt **30 kg of meer** weegt, is de dosering **eenmaal per week** 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde pen).

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

### **Kinderen en jongeren met pJIA (12 jaar en ouder)**

**De gebruikelijke dosering van RoActemra is afhankelijk van het gewicht van de patiënt.**

- Als de patiënt **minder dan 30 kg** weegt, is de dosering **eenmaal per 3 weken** 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde pen).
- Als de patiënt **30 kg of meer** weegt, is de dosering **eenmaal per 2 weken** 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde pen).

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

RoActemra wordt gegeven door een injectie onder de huid (*subcutaan*). Bij de start van de behandeling zal waarschijnlijk uw arts of verpleegkundige RoActemra (ACTPen) bij u injecteren. Uw arts kan echter ook besluiten dat u RoActemra zelf mag injecteren. In dit geval zult u getraind worden om RoActemra zelf te injecteren. Ouders en voogden zullen getraind worden om RoActemra te injecteren bij patiënten die dit niet zelf kunnen.

Overleg met uw arts als u vragen heeft over het zelf toedienen van een injectie bij uzelf of bij een kind. U vindt gedetailleerde 'instructies voor toediening' aan het eind van deze bijsluiter.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Omdat RoActemra wordt gegeven in een voorgevulde pen, is het niet waarschijnlijk dat u te veel zult gebruiken. Als u zich toch zorgen maakt, overleg dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Als volwassenen met RA of GCA of kinderen of jongeren met sJIA vergeten dit middel te gebruiken**

Het is belangrijk dat u RoActemra precies gebruikt zoals voorgeschreven door uw arts. Houd uw volgende dosis in de gaten.

- Als u uw wekelijkse dosis mist en u komt hier binnen 7 dagen van de geplande dosis achter, neem uw dosis dan op de volgende geplande dag.
- Als u uw om-de-week dosis mist en u komt hier binnen 7 dagen van de geplande dosis achter, injecteer dan een dosis zodra u er aan denkt en neem uw volgende dosis op de volgende geplande dag.
- Als u er na meer dan 7 dagen na de geplande dosis achter komt dat u uw wekelijkse dosis of uw om-de-week dosis heeft gemist, of wanneer u niet zeker bent wanneer u RoActemra moet injecteren, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Als kinderen of jongeren met pJIA vergeten dit middel te gebruiken**

Het is belangrijk dat u RoActemra precies gebruikt zoals voorgeschreven door uw arts. Houd de volgende dosis in de gaten.

- Als een dosis is gemist en u komt hier binnen 7 dagen van de geplande dosis achter, injecteer dan een dosis zodra u eraan denkt en geef de volgende dosis op de volgende geplande dag.
- Als een dosis is gemist en u komt hier na meer dan 7 dagen na de geplande dosis achter, of wanneer u niet zeker bent wanneer u RoActemra moet injecteren, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

U mag niet stoppen met RoActemra zonder dat u dat eerst met uw arts heeft besproken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bijwerkingen kunnen nog voorkomen tot 3 maanden of langer na de laatste toediening van RoActemra.

#### **Mogelijke ernstige bijwerkingen: meld dit direct aan een arts.**

*Deze komen vaak voor: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers*

**Allergische reacties** tijdens of na injectie:

- moeite met ademen, beklemmend gevoel op de borst of een licht gevoel in het hoofd
- huiduitslag, jeuk, netelroos, zwelling van de lippen, tong of gezicht

Als u een van deze reacties opmerkt, vertel dit dan **direct** aan uw arts.

**Tekenen van ernstige infecties:**

- koorts en rillingen
- blaren in de mond of op de huid
- buikpijn

**Tekenen van levertoxiciteit:**

*Deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers*

- vermoeidheid
- buikpijn
- geelzucht (gele verkleuring van de huid of ogen)

Als u een van deze reacties opmerkt, vertel dit dan **zo snel mogelijk** aan uw arts.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen:**

*Deze kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers*

- infecties van de bovenste luchtwegen, met typische symptomen zoals hoesten, verstopte neus, loopneus, keelpijn en hoofdpijn
- hoog vetgehalte (cholesterol) in het bloed
- reacties op de injectieplaats

**Vaak voorkomende bijwerkingen:**

*Deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers*

- longinfectie (pneumonie)
- gordelroos (herpes zoster)
- koortsblaasjes (orale herpes simplex), blaren
- huidinfectie (cellulitis), soms met koorts en rillingen
- huiduitslag en jeuk, netelroos
- allergische (overgevoeligheids)reacties
- ooginfectie (conjunctivitis)
- hoofdpijn, duizeligheid, hoge bloeddruk
- zweren in de mond, maagpijn
- het vasthouden van vocht (oedeem) in de onderbenen, gewichtstoename
- hoesten, kortademigheid
- verlaagd aantal witte bloedcellen, vastgesteld bij bloedonderzoek (neutropenie, leukopenie)
- afwijkende leverfunctietesten (verhoogde transaminasen)
- verhoogd bilirubine, vastgesteld bij bloedonderzoek
- verlaagde hoeveelheid fibrinogeen (een eiwit dat bij de bloedstolling betrokken is) in het bloed

**Soms voorkomende bijwerkingen:**

*Deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers*

- infectie van de darmuitstulpingen (diverticulitis; koorts, misselijkheid, diarree, verstopping (obstipatie), buikpijn)
- rode opgezwollen plekken in de mond
- hoog vetgehalte in het bloed (triglyceridespiegels)
- maagzweer
- nierstenen
- traagwerkende schildklier

**Zelden voorkomende bijwerkingen:**

*Deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers*

- Stevens-johnsonsyndroom (huiduitslag, wat kan leiden tot ernstige blaarvorming en vervelling van de huid)
- fatale anafylaxie (fatale heftige reactie door uw lichaam door een erge allergie)
- leverontsteking (hepatitis), geelzucht

**Zeer zelden voorkomende bijwerkingen:**

*Deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers*

- verlaagde waarden van witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes bij bloedonderzoek



- leverfalen

### **Bijwerkingen bij kinderen en jongeren met sJIA of pJIA**

Over het algemeen zijn de bijwerkingen bij kinderen en jongeren met sJIA of pJIA vergelijkbaar met de bijwerkingen bij volwassenen. Sommige bijwerkingen worden vaker gezien bij kinderen en jongeren: ontsteking van de neus en keel, hoofdpijn, misselijkheid en een lager aantal witte bloedcellen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de voorgevulde pen en de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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.

De voorgevulde pennen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht.

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

De voorgevulde pen mag niet geschud worden. Na het verwijderen van de dop moet de injectie binnen 3 minuten gegeven worden om te voorkomen dat het middel uitdroogt waardoor de naald blokkeert. Als de voorgevulde pen niet binnen 3 minuten na het verwijderen van de dop wordt gebruikt, dan moet u deze weggooien in een niet-doorprikbare bak en moet u een nieuwe voorgevulde pen gebruiken.

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.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is tocilizumab.  
Elke voorgevulde pen bevat 162 mg tocilizumab in 0,9 ml.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydraat, L-arginine/L-arginine hydrochloride, L-methionine, polysorbaat 80 en water voor injecties.

### **Hoe ziet RoActemra eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

RoActemra is een oplossing voor injectie. De oplossing is kleurloos tot lichtgeel.

RoActemra wordt geleverd in een voorgevulde pen van 0,9 ml met daarin 162 mg tocilizumab-oplossing voor injectie.

Elke verpakking bevat 4 voorgevulde pennen en multiverpakkingen bevatten 12 (3 verpakkingen van 4) voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Malta**

(See Ireland)

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Hrvatska**

Roche d.o.o

Tel: +385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Suomi/Finland**

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης &amp; Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

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

### Wat moet ik weten om mijn voorgevulde pen met RoActemra (ACTPen) veilig te gebruiken?

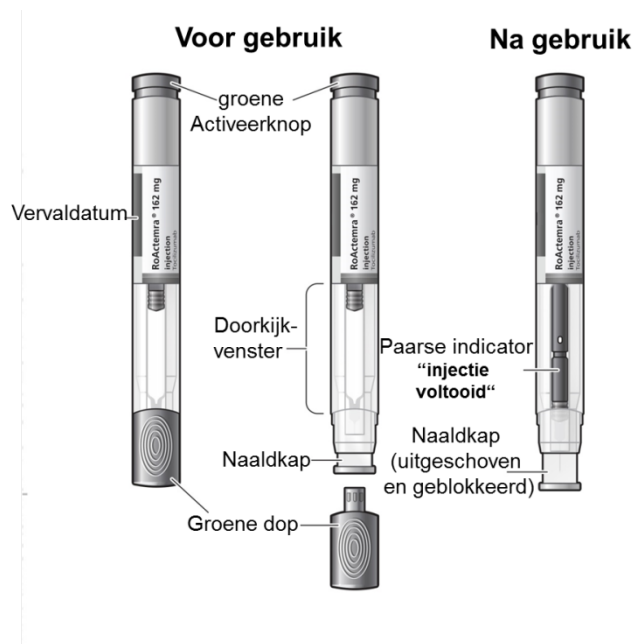
Lees de instructies die u vindt in de verpakking van de voorgevulde pen met RoActemra, en volg deze op voordat u uw voorgevulde pen begint te gebruiken en ook iedere keer als u een herhaalrecept krijgt. Wees er zeker van dat uw zorgverlener u heeft laten zien hoe u de voorgevulde pen op de juiste manier moet gebruiken, voordat u de voorgevulde pen met RoActemra voor de eerste keer zelf gebruikt.

Belangrijk: Bewaar uw ongebruikte voorgevulde pennen in de oorspronkelijke verpakking in de koelkast bij een temperatuur van 2°C tot 8°C. **Niet** in de vriezer bewaren.

Eenmaal uit de koelkast gehaald, kan de voorgevulde pen tot 2 weken beneden 30°C worden bewaard. De voorgevulde pennen moeten altijd in de buitenverpakking worden bewaard ter bescherming tegen licht en vocht.

- **De dop van de voorgevulde pen niet verwijderen voordat u klaar bent om RoActemra te injecteren.**
- **Probeer nooit om de voorgevulde pen uit elkaar te halen.**
- **Nooit dezelfde voorgevulde pen hergebruiken.**
- **De voorgevulde pen niet injecteren door kleding.**
- **De voorgevulde pen niet onbewaakt achter laten.**
- **Buiten het bereik van kinderen houden.**

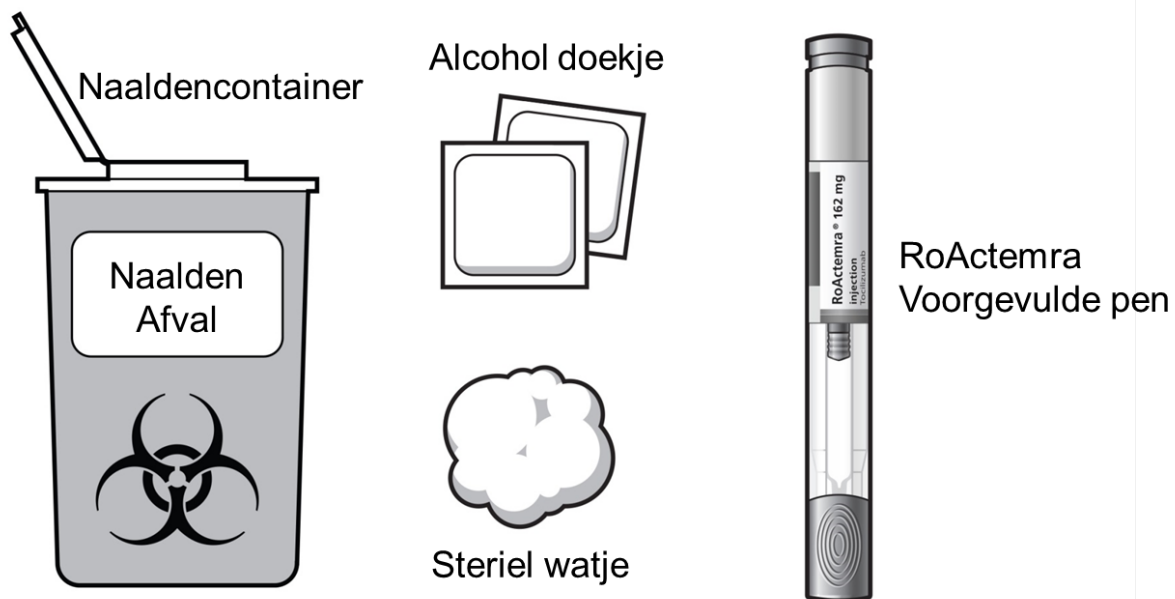
Onderdelen van uw voorgevulde pen met RoActemra (zie figuur A).



**Figuur A**

**U heeft het volgende nodig voor een injectie met uw voorgevulde pen met RoActemra (zie figuur B):**

- 1 voorgevulde pen met RoActemra
- 1 alcoholdoekje
- 1 steriel watje of gaasje
- 1 niet-doorprikbare bak of naaldencontainer voor het veilig weggooien van de dop van de voorgevulde pen en de gebruikte voorgevulde pen (zie **stap 4** “**weggoien van de voorgevulde pen**”).



**Figuur B**

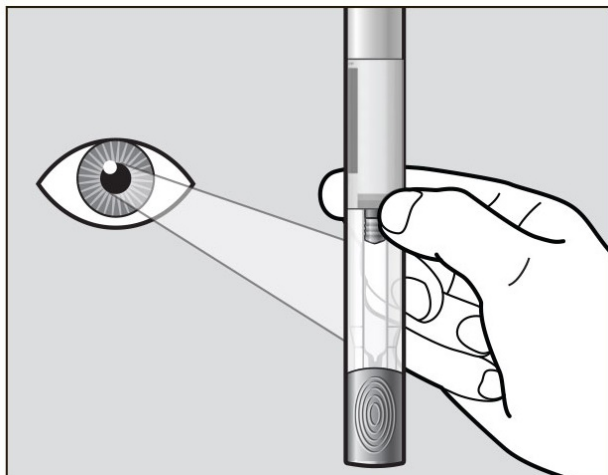
### Stap 1. Voorbereiden van de injectie met RoActemra

Vind een comfortabele ruimte met een schoon en vlak werkoppervlak.

- Neem de verpakking, met daarin de voorgevulde pen, uit de koelkast.
- Als u de verpakking voor de eerste keer opent, controleer of de verpakking goed gesloten was. De voorgevulde pen **niet** gebruiken als het erop lijkt dat de verpakking al open geweest is.
- Controleer of de verpakking van de voorgevulde pen niet beschadigd is. Gebruik de voorgevulde pen met RoActemra **niet** als de verpakking beschadigd lijkt te zijn.
- **Controleer de vervaldatum op de verpakking van de voorgevulde pen.** Gebruik de voorgevulde pen **niet** als de vervaldatum verlopen is, aangezien het gebruik dan mogelijk niet veilig is.
- Open de verpakking, en neem 1 voorgevulde pen met RoActemra voor eenmalig gebruik uit de verpakking.
- Plaats de verpakking met overgebleven voorgevulde pennen terug in de koelkast.
- **Controleer de vervaldatum op de voorgevulde pen met RoActemra (zie figuur A).** Gebruik de voorgevulde pen **niet** als de vervaldatum verlopen is aangezien het gebruik dan mogelijk niet veilig is. Als de vervaldatum verlopen is gooi de voorgevulde pen dan veilig weg in een naaldencontainer, en neem een nieuwe voorgevulde pen.
- **Controleer of de voorgevulde pen niet beschadigd is.** Gebruik de voorgevulde pen niet als deze beschadigd lijkt te zijn of wanneer u per ongeluk de voorgevulde pen heeft laten vallen.
- Leg de voorgevulde pen op een schone en vlakke ondergrond, en laat de voorgevulde pen op kamertemperatuur komen gedurende ongeveer 45 minuten. Het niet op kamertemperatuur laten komen van de voorgevulde pen kan een onprettige injectie tot gevolg hebben en het kan langer duren om de injectie toe te dienen.
  - Het opwarmingsproces **niet** op een andere manier versnellen, zoals bijvoorbeeld door de magnetron hiervoor te gebruiken of door de voorgevulde pen in warm water te plaatsen.
  - Laat de voorgevulde pen **niet** in direct zonlicht opwarmen.

**Verwijder de groene dop niet wanneer uw voorgevulde pen met RoActemra nog niet op kamertemperatuur is.**

- Houd uw voorgevulde pen met RoActemra zo vast dat de groene dop naar beneden wijst (**zie figuur C**).



**Figuur C**

- Kijk in het doorkijkvenster. Controleer de vloeistof in de voorgevulde pen met RoActemra (**zie figuur C**). Deze hoort helder en kleurloos tot lichtgeel van kleur te zijn. Injecteer RoActemra **niet** als de vloeistof troebel is, verkleurd is, of als er brokken of deeltjes in zitten aangezien het gebruik dan mogelijk niet veilig is. Gooi de voorgevulde pen dan veilig weg in een naaldencontainer, en neem een nieuwe voorgevulde pen.
- Was uw handen goed met zeep en water.

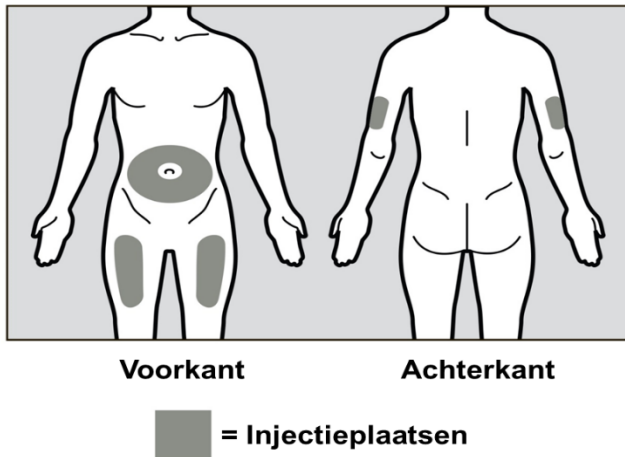
## **Stap 2. Kies een injectieplaats en bereid deze voor**

### **Kies een injectieplaats**

- De aanbevolen injectieplaatsen zijn de voorkant van uw dijbeen of uw buik, behalve de 5 centimeter direct rondom de navel (**zie figuur D**).
- Als een verzorger de injectie geeft, mag ook de buitenzijde van de bovenarmen gebruikt worden. Probeer niet zelf in de bovenarm te injecteren (**zie figuur D**).

### **Wissel van injectieplaats**

- Kies elke keer een andere injectieplaats voor elke volgende injectie, ten minste 2,5 centimeter van de plaats die u gebruikt heeft voor uw vorige injectie.
- Injecteer niet in moedervlekken, littekens, blauwe plekken of op plaatsen waar de huid gevoelig, rood, hard of beschadigd is.



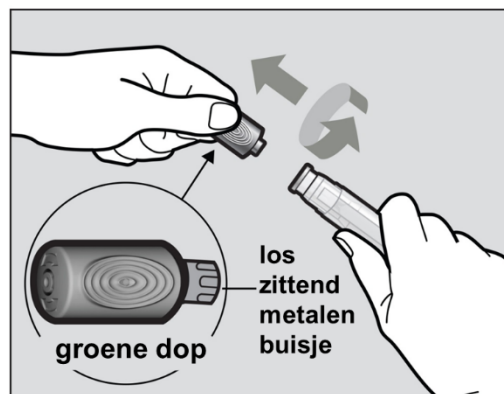
**Figuur D**

**Bereid de injectieplaats voor**

- Maak de gekozen injectieplaats schoon door een draaiende beweging te maken met een alcoholdoekje en laat de huid aan de lucht drogen om het risico op een infectie te beperken. Raak de injectieplaats **niet** opnieuw aan voordat de injectie wordt toegediend.
- **Niet** wapperen of blazen op de schoongemaakte plaats.

**Stap 3. Injecteer RoActemra**

- Houd de voorgevulde pen met RoActemra met één hand stevig vast. Draai met de andere hand aan de groene dop en trek deze los (**zie figuur E**). De groene dop bevat een loszittend metalen buisje.
- Als het niet lukt om de groene dop te verwijderen, moet u hulp vragen van een verzorger of contact opnemen met uw zorgverlener.

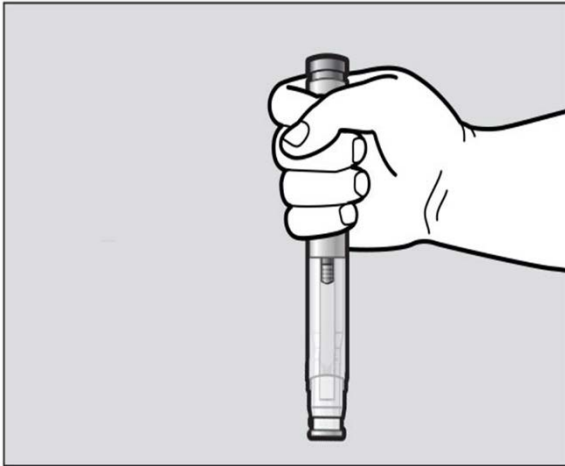


**Figuur E**

**Belangrijk: Raak de naaldkap niet aan, om verwonding door de naald te voorkomen. De naaldkap bevindt zich aan de punt van de voorgevulde pen, onder het doorkijkvenster (zie figuur A).**

- Gooi de groene dop weg in de naaldencontainer.

- Nadat u de groene dop verwijderd heeft is de voorgevulde pen klaar voor gebruik. Indien de voorgevulde pen niet wordt gebruikt binnen 3 minuten nadat de dop verwijderd is, moet de voorgevulde pen worden weggegooid in de naaldencontainer en moet er een nieuwe voorgevulde pen worden gebruikt.
- Plaats de groene dop nooit terug na het verwijderen.
- Houd het bovenste deel van de voorgevulde pen met RoActemra op een gemakkelijke manier in één hand zodat u het doorkijkvenster van de voorgevulde pen kunt zien (**zie figuur F**).



**Figuur F**

- Neem met uw andere hand zachtjes een huidplooi op, op de injectieplaats die u heeft schoongemaakt om een stevige injectieplaats te maken (**zie figuur G**). De voorgevulde pen heeft een stevige injectieplaats nodig om goed te kunnen werken.
- Het nemen van een huidplooi is belangrijk om ervoor te zorgen dat u onder de huid injecteert (in het vetweefsel) maar niet dieper (in de spier). Een injectie in de spier kan pijnlijk zijn.

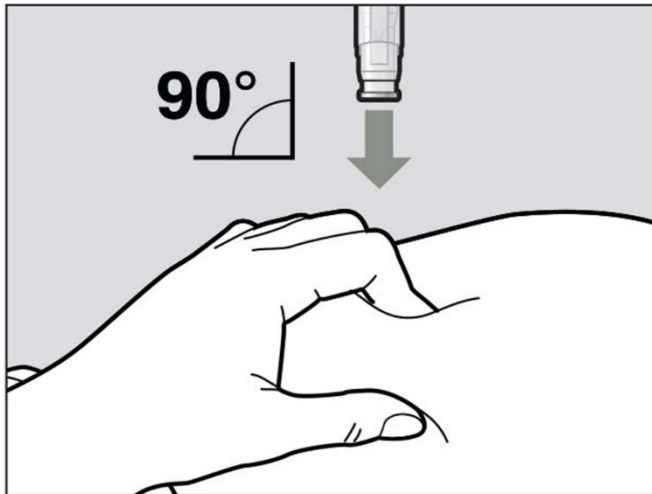


**Figuur G**

- Nog **niet** op de groene activeerknop drukken.
- Plaats de beschermkap van de voorgevulde pen tegen de huidplooi onder een hoek van 90 graden (**zie figuur H**).

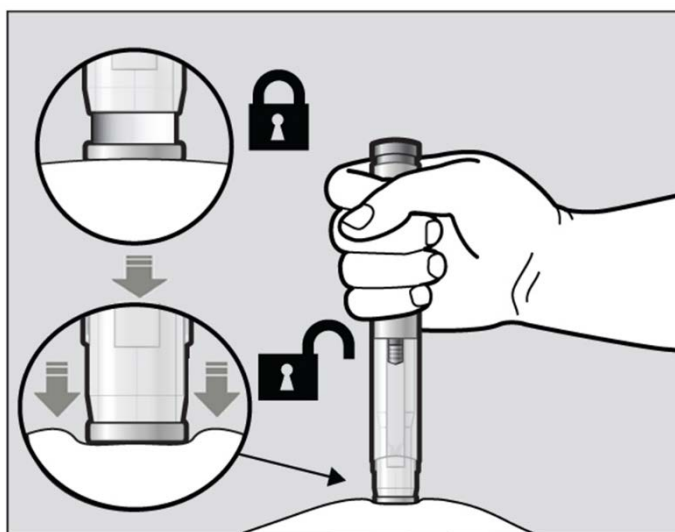


- Het is belangrijk om de juiste hoek te kiezen om er zeker van te zijn dat het medicijn onder de huid wordt afgegeven (in het vetweefsel), omdat anders de injectie pijnlijk kan zijn en het medicijn mogelijk niet werkt.



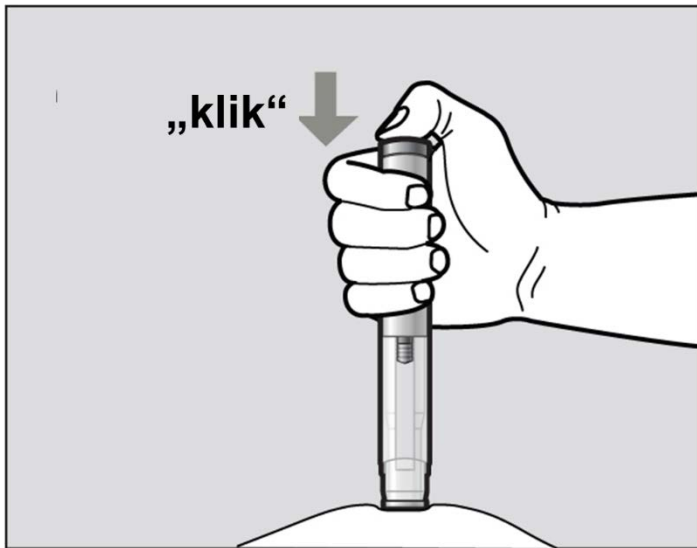
**Figuur H**

- Om de voorgevulde pen te kunnen gebruiken moet u eerst de groene activeerknop ontgrendelen.
- Om te ontgrendelen, druk de voorgevulde pen stevig tegen de huidplooi totdat de naaldkap helemaal is ingedrukt (**zie figuur I**).



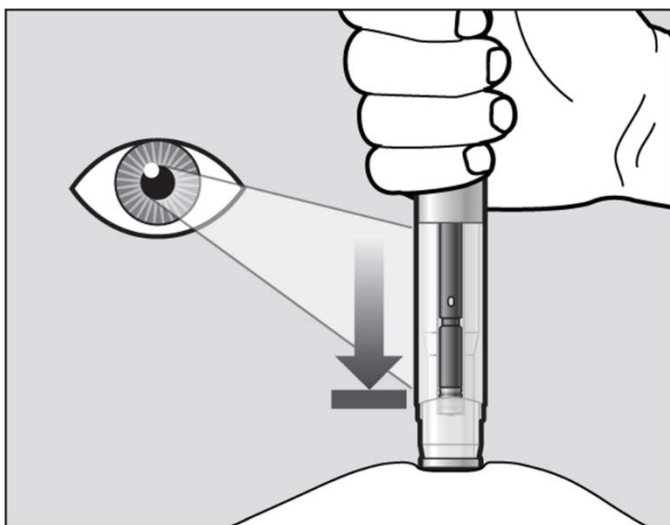
**Figuur I**

- Blijf de naaldkap ingedrukt houden.
- Als u de naaldkap niet volledig ingedrukt tegen de huid houdt, werkt de groene activeerknop niet.
- Blijf de huidplooi vasthouden terwijl u de voorgevulde pen op zijn plaats houdt.
- Druk de groene activeerknop in om de injectie te beginnen. Als u een “klik” hoort, is de injectie begonnen. Blijf de groene knop ingedrukt houden en blijf de voorgevulde pen stevig tegen uw huid gedrukt houden (**zie figuur J**). Indien het niet lukt om de injectie toe te dienen moet u hulp vragen van een verzorger of contact opnemen met uw zorgverlener.



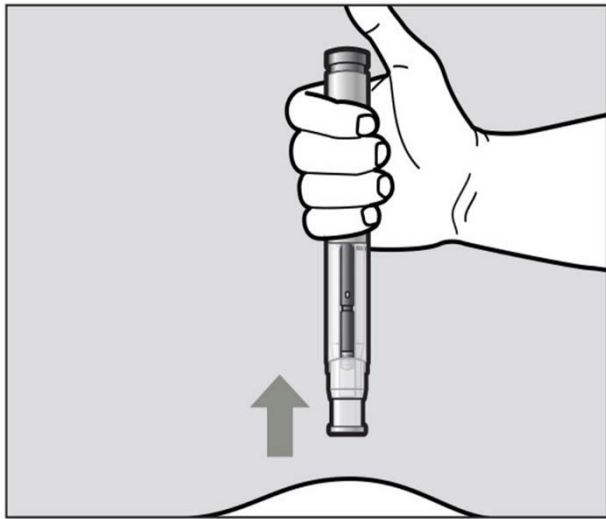
**Figuur J**

- De paarse indicator in het doorkijkvenster gaat tijdens de injectie omlaag (**zie figuur K**).
- Kijk naar de paarse indicator totdat deze niet meer beweegt om er zeker van te zijn dat de volledige dosis van het geneesmiddel geïnjecteerd is.



**Figuur K**

- De injectie kan tot **10 seconden** duren.
- U hoort mogelijk een tweede “klik” tijdens de injectie, maar u moet de voorgevulde pen stevig tegen de huid gedrukt blijven houden totdat de paarse indicator niet meer beweegt.
- Laat de groene knop los wanneer de paarse indicator niet meer beweegt.
- Trek de voorgevulde pen recht omhoog uit de injectieplaats (onder een hoek van 90 graden) om de naald uit de huid te verwijderen. De naaldkap komt dan vanzelf naar buiten en gaat op slot waardoor de naald afgeschermd wordt (**zie figuur L**).



**Figuur L**

- Controleer of de paarse indicator het doorkijkvenster volledig vult (**zie figuur L**).
- Als de paarse indicator het doorkijkvenster niet volledig vult, dan:
  - is de naaldkap mogelijk niet op slot. Raak de naaldkap van de voorgevulde pen **niet** aan, aangezien u zich aan de naald kunt prikken. Als de naald niet bedekt is, gooi de voorgevulde pen dan veilig weg in een naaldencontainer om verwondingen met de naald te voorkomen.
  - Mogelijk heeft u uw volledige dosis RoActemra nog niet gekregen. Probeer de voorgevulde pen **niet** nogmaals te gebruiken. Injecteer niet nogmaals met een andere voorgevulde pen. Neem voor hulp contact op met uw zorgverlener.

#### **Na de injectie**

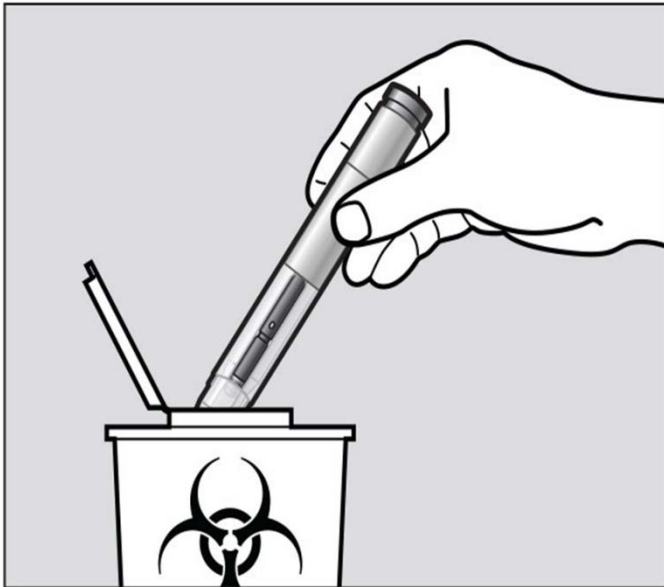
- Er zijn mogelijk wat bloeddruppels op de injectieplaats. U kunt dan een watje of gaasje op de injectieplaats drukken.
- **Niet** over de injectieplaats wrijven.
- Indien nodig kunt u de injectieplaats afdekken met een kleine pleister.

#### **Stap 4. Weggoien van de voorgevulde pen**

- De voorgevulde pen met RoActemra mag niet nogmaals gebruikt worden.
- Gooi de gebruikte voorgevulde pennen weg in uw naaldencontainer (zie “**Hoe gooi ik de gebruikte voorgevulde pennen weg?**”)
- Plaats de dop **niet** terug op de voorgevulde pen.
- **Wanneer een andere persoon de injectie toedient, moet deze persoon ook voorzichtig zijn bij het verwijderen van de voorgevulde pen en bij het weggoien hiervan om te voorkomen dat de naald verwondingen veroorzaakt en infecties verspreidt.**

#### **Hoe gooi ik gebruikte voorgevulde pennen weg?**

- Plaats de gebruikte voorgevulde pennen met RoActemra en de groene dop onmiddellijk na gebruik in een naaldencontainer (**zie figuur M**).
- **Gooi de voorgevulde pen en de groene dop niet weg met het restafval of recycleafval.**



**Figuur M**

- Gooi de volle container weg volgens de aanwijzingen van uw zorgverlener of apotheker.
- Houd de niet-doorprikbare bak altijd buiten het zicht en bereik van kinderen.

**Houd de voorgevulde pen met RoActemra en de afvalcontainer buiten het bereik van kinderen.**

**Noteer uw injectie**

- Schrijf de dag, tijd en het lichaamsdeel op waar u uzelf geïnjecteerd heeft. Het kan ook nuttig zijn om uw vragen of bezorgdheid over de injectie op te schrijven zodat u dit aan uw zorgverlener kunt vragen.

**Als u zich ergens zorgen over maakt of als u vragen heeft over uw voorgevulde pen met RoActemra, neem dan contact op met uw zorgverlener die bekend is met RoActemra.**