

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tofidence 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).

*gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam tegen de humane interleukine-6- (IL-6-) receptor geproduceerd in Chinese hamsterovariumcellen (CHO) door recombinant DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)

Heldere tot bijna doorschijnende, kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH van 5,9 - 6,5 en een osmolariteit van 140 - 200 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tofidence, 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.

Tofidence 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.

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

Tofidence 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.

Tofidence 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 corticosteroïden. Tofidence kan als monotherapie worden gegeven (in geval

van intolerantie voor MTX of wanneer behandeling met MTX niet geschikt is) of in combinatie met MTX.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

De patiëntenwaarschuwingskaart moet worden verstrekt aan alle patiënten die met tocilizumab 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

Laboratoriumwaarde	Actie
> 1 tot 3 x de bovengrens van normaal (<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 dosering van tocilizumab naar 4 mg/kg of onderbreek de behandeling met tocilizumab 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 tocilizumab 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 tocilizumab.
> 5 x ULN	Staak de behandeling met tocilizumab.

- Laag absoluut aantal neutrofielen (ANC)

Bij patiënten die niet eerder met tocilizumab zijn behandeld, wordt starten van de behandeling niet

aanbevolen als de patiënt een absoluut aantal neutrofielen (ANC) lager dan $2 \times 10^9/l$ heeft.

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

- Laag aantal trombocyten

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

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 corticosteroïden krijgen en die aanvullende zuurstof of mechanische beademing nodig hebben (zie rubriek 5.1). Als de klinische klachten of verschijnselen erger worden of niet verbeteren na de eerste dosis, mag één extra infusie van tocilizumab 8 mg/kg worden toegediend. Het interval tussen de twee infusies moet ten minste 8 uur zijn.

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

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

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

Speciale populaties

Pediatrische patiënten:

sJIA-patiënten

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

De veiligheid en werkzaamheid van intraveneus tocilizumab 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

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 tocilizumab 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 tocilizumab tot < 3 x ULN en volg de aanbevelingen hierboven voor > 1 tot 3 x ULN.
> 5 x ULN	Staak de behandeling met tocilizumab. De beslissing om te stoppen met tocilizumab 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)

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

- Laag aantal trombocyten

Laboratoriumwaarde (cellen x 10 ³ /µl)	Actie
50 tot 100	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen. Onderbreek de behandeling met tocilizumab. Wanneer trombocytenaantal > 100 x 10 ³ /µl is: hervat de behandeling met tocilizumab.

Laboratoriumwaarde (cellen x 10 ³ /μl)	Actie
< 50	Staak de behandeling met tocilizumab. De beslissing om te stoppen met tocilizumab 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 tocilizumab. Voortzetten van de therapie moet zorgvuldig worden overwogen bij een patiënt die binnen deze tijd geen verbetering laat zien.

pJIA-patiënten

De aanbevolen dosering voor patiënten ouder dan 2 jaar is 8 mg/kg eenmaal per 4 weken bij patiënten die 30 kg of meer wegen, of 10 mg/kg eenmaal per 4 weken bij patiënten die minder dan 30 kg wegen. De dosis 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 tocilizumab 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 tocilizumab 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 tocilizumab tot < 3 x ULN en volg de aanbevelingen hierboven voor > 1 tot 3 x ULN.
> 5 x ULN	Staak de behandeling met tocilizumab. De beslissing om te stoppen met tocilizumab 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 ⁹ /l)	Actie
ANC > 1	Handhaaf de dosering.
ANC 0,5 tot 1	Onderbreek de behandeling met tocilizumab. Wanneer ANC toeneemt tot > 1 x 10 ⁹ /l: hervat tocilizumab.
ANC < 0,5	Staak de behandeling met tocilizumab. De beslissing om te stoppen met tocilizumab bij pJIA vanwege een afwijking in het laboratoriumonderzoek dient gebaseerd te zijn op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

- Laag aantal trombocyten

Laboratoriumwaarde (cellen x 10 ³ /μl)	Actie
50 tot 100	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen. Onderbreek de behandeling met tocilizumab. Wanneer het trombocytenaantal > 100 x 10 ³ /μl is: hervat de behandeling met tocilizumab.
< 50	Staak de behandeling met tocilizumab. De beslissing om te stoppen met tocilizumab 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 tocilizumab. Voortzetten van de therapie moet zorgvuldig worden overwogen bij een patiënt die binnen deze tijd geen verbetering laat zien.

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie. Tocilizumab 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

Tocilizumab 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 tocilizumab voor RA-, sJIA-, pJIA- en COVID-19-patiënten als intraveneuze infusie te worden toegediend gedurende 1 uur.

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

Tocilizumab 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- en pJIA-patiënten < 30 kg

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

Oplettendheid voor tijdige detectie van ernstige infecties wordt aanbevolen bij patiënten die met biologicals worden behandeld voor matige tot ernstige RA, sJIA of pJIA, 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-reatieve 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 tocilizumab. Patiënten met latente tuberculose moeten zijn gestart met standaard antimycobacteriële therapie voor aanvang van de behandeling met tocilizumab. 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 tocilizumab 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 tocilizumab (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer tocilizumab wordt gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van intestinale ulcera of diverticulitis. Patiënten met symptomen die een mogelijke indicatie kunnen zijn voor gecompliceerde diverticulitis zoals buikpijn, hemorragie en/of onverklaarbare verandering van de stoelgang met koorts moeten direct worden geëvalueerd. Dit om een vroegtijdige identificatie van diverticulitis, die geassocieerd kan zijn met gastro-intestinale perforatie, te bewerkstelligen.

Overgevoeligheidsreacties

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

Actieve leveraandoening en verminderde leverfunctie

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

Levertoxiciteit

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

Ernstige geneesmiddel-geïnduceerde leverschade, waaronder acuut leverfalen, hepatitis en geelzucht, zijn waargenomen bij tocilizumab (zie rubriek 4.8). Ernstige leverschade trad op tussen de 2 weken tot meer dan 5 jaar na het starten van tocilizumab. 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 tocilizumab te starten bij patiënten met verhoogde ALAT- of ASAT-waarden van $> 1,5 \times \text{ULN}$. Bij patiënten met RA, pJIA en sJIA met een ALAT of ASAT van $> 5 \times \text{ULN}$ op baseline, wordt de behandeling niet aanbevolen.

Bij patiënten met RA, pJIA en sJIA moeten de ALAT/ASAT-waarden elke 4 tot 8 weken worden gecontroleerd tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling en daarna elke 12 weken. Voor de aanbevolen dosisaanpassingen, inclusief staken van de behandeling met tocilizumab, op basis van

levertransaminasenspiegels, zie rubriek 4.2. Bij een ALAT- of ASAT-stijging van $> 3\text{--}5 \times \text{ULN}$, die bevestigd is middels herhaald onderzoek, moet de behandeling met tocilizumab worden onderbroken.

Hematologische afwijkingen

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

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

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

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

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

Bij 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 tocilizumab worden bepaald. Patiënten moeten behandeld worden volgens de lokale klinische richtlijnen voor de behandeling van hyperlipidemie.

Neurologische aandoeningen

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

Maligniteiten

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

Vaccinaties

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

Cardiovasculair risico

RA-patiënten hebben een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen. Risicofactoren bij deze

patiënten (bijv. hypertensie, hyperlipidemie) moeten worden behandeld volgens de algemene richtlijnen.

Combinatie met TNF-antagonisten

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

COVID-19-patiënten

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

Infecties

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

Levertoxiciteit

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

Hematologische afwijkingen

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

Pediatrische patiënten

sJIA-patiënten

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

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 0,5 mg polysorbaat 80 (E 433) per 20 mg/ml tocilizumab. Polysorbaat kan allergische reacties veroorzaken.

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.

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

Tocilizumab 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 en pJIA) 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.

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 tocilizumab en meldingen uit de literatuur en niet-interventionele onderzoeksprogramma's zijn weergegeven in tabel 1 en tabel 2 naar MedDRA-systeem/orgaanklasse. De bijbehorende frequentie categorie van elke bijwerking is gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) 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 lymfestelsel-aandoeningen		Leukopenie, neutropenie, hypofibrinogenemie		
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylaxie (fataal) ^{1, 2, 3}
Endocriene aandoeningen			Hypothyreoïdie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypercholesterolemie*		Hypertriglyceridemie	

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentiegroepen en voorkeurstermen			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid		
Oogaandoeningen		Conjunctivitis		
Bloedvataandoeningen		Hypertensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Hoesten, dyspneu		
Maagdarmsstelsel- aandoeningen		Buikpijn, ulceraties van de mond, gastritis	Stomatitis, maagulcus	
Lever- en galaandoeningen				Geneesmiddel- geïnduceerde leverschade, hepatitis, geelzucht. Zeer zelden: leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, pruritus, urticaria		Stevens-Johnson- syndroom ³
Nier- en urineweg- aandoeningen			Nefrolithiase	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Perifeer oedeem, overgevoeligheids- reactie		
Onderzoeken		Stijging levertransaminasen, gewichtstoename, stijging totaal bilirubine*		

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

¹ Zie rubriek 4.3

² Zie rubriek 4.4

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

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 tocilizumab 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, 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 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^e tot aan de 5^e infusie van tocilizumab waargenomen (zie rubriek 4.4). Anafylaxie met fatale afloop is gemeld tijdens behandeling met tocilizumab intraveneus na het toekennen van de handelsvergunning (zie rubriek 4.4).

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 klinischestudies.

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 onderzoeken.

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 onderzoeken.

Lipideparameters

Tijdens de 6 maanden durende gecontroleerde onderzoeken, is een toename van de lipideparameters zoals totaal cholesterol, triglyceriden, LDL-cholesterol en/of HDL-cholesterol vaak gemeld. Met routinematige controles in het laboratorium werd waargenomen dat ongeveer 24% van de patiënten die bij klinische studies tocilizumab kregen, een aanhoudende stijging van het 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 tocilizumab bij COVID-19 was gebaseerd op 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (onderzoeken ML42528, WA42380 en WA42511). Tijdens deze onderzoeken werden in totaal 974 patiënten blootgesteld aan tocilizumab. De verzameling van veiligheidsgegevens uit RECOVERY was beperkt en wordt hier niet weergegeven.

De volgende bijwerkingen naar MedDRA-systeem/orgaanklasse in tabel 2 zijn toegekend op basis van

bijwerkingen die voorkwamen bij ten minste 3% van de patiënten die zijn behandeld met tocilizumab en die vaker voorkwamen dan bij patiënten die placebo kregen in de gepoolde, op veiligheid evalueerbare populatie uit de klinische onderzoeken ML42528, WA42380 en WA42511.

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

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Angst, insomnie
Bloedvataandoeningen	Hypertensie
Maagdarmslaandoeningen	Constipatie, diarree, misselijkheid
Lever- en galaandoeningen	Stijging van levertransaminasen

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

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

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 tocilizumab kregen en patiënten die placebo kregen in de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Dalingen van het aantal trombocyten en neutrofielen en stijgingen van ALAT en ASAT kwamen vaker voor bij patiënten die intraveneus tocilizumab kregen dan bij patiënten die placebo kregen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

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 klinisch onderzoek bij patiënten met sJIA of pJIA tijdens het gebruik van tocilizumab als monotherapie of in combinatie met MTX

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

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

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

pJIA-patiënten

Het veiligheidsprofiel van intraveneus tocilizumab bij pJIA is onderzocht bij 188 patiënten van 2 tot 17 jaar oud. De totale blootstelling van de patiënt was 184,4 patiëntjaren. De frequentie van bijwerkingen bij pJIA-patiënten wordt weergegeven in tabel 3. De bijwerkingen bij pJIA-patiënten waren vergelijkbaar met die waargenomen bij RA- en sJIA-patiënten, 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 overgevoelighedsreacties, geassocieerd met tocilizumab, gemeld waarvoor staken van de behandeling nodig was.

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

In het algemeen waren de bijwerkingen bij sJIA-patiënten vergelijkbaar met die gezien bij RA-patiënten, 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 tocilizumab-groep 344,7 per 100 patiëntjaren en 287,0 per 100 patiëntjaren in de placebogroep. In de open-label-extensiefase (deel II) bleef het aantal infecties in totaal vergelijkbaar, met 306,6 per 100 patiëntjaren.

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

Infusiegerelateerde reacties

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

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

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

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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 $\geq 130 \text{ mg/dl}$ en totaal cholesterol tot $\geq 200 \text{ mg/dl}$ 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 $\geq 130 \text{ mg/dl}$ en totaal cholesterol tot $\geq 200 \text{ mg/dl}$ op enig moment gedurende de behandeling.

Immunogeniciteit

Tijdens behandeling met tocilizumab is het mogelijk dat zich anti-tocilizumabantilichamen ontwikkelen. Mogelijk wordt een correlatie waargenomen van de ontwikkeling van antilichamen met de klinische respons of met bijwerkingen.

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

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

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.

Tofidence is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<https://www.ema.europa.eu>).

Werkingsmechanisme

Tocilizumab bindt specifiek aan zowel oplosbare als membraangebonden IL-6-receptoren (sIL-6R en mIL-6R). Voor tocilizumab is aangetoond dat het de sIL-6R- en de mIL-6R-gemedieerde signalering remt. IL-6 is een pleiotroop pro-inflammatoir cytokine geproduceerd door verschillende typen cellen waaronder T- en B-cellen, monocyt en fibroblasten. IL-6 is betrokken bij verschillende fysiologische processen zoals T-cel-activatie, inductie van immunoglobulinesecretie, inductie van hepatische 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-reactieve proteïne (CRP), erythrocytensedimentatiesnelheid (ESR), serum-amyloïde A (SAA) en fibrinogeen waargenomen. Analooq aan de effecten op de acutefase-reactiecomponenten, is behandeling met tocilizumab geassocieerd met reductie van het gehalte aan trombocyten tot binnen de normaalwaarden. Een stijging van de hemoglobinespiegels is geconstateerd, doordat tocilizumab de IL-6-gestuurde effecten op de hepcidineproductie verlaagt en daarmee de beschikbaarheid van ijzer verhoogt. Bij patiënten die behandeld zijn met tocilizumab zijn al in de tweede week dalingen van de CRP-spiegels gezien tot binnen het normale bereik en deze dalingen hielden tijdens de behandeling aan. Bij gezonde vrijwilligers aan wie doses tocilizumab van 2 tot 28 mg/kg werden toegediend, bereikte het absolute aantal neutrofielen het laagste niveau op dag 3 tot 5 na toediening. Daarna herstelden de neutrofielen zich tot de baselinewaarde; dit was dosisafhankelijk. Patiënten met reumatoïde artritis lieten na toediening van tocilizumab een vergelijkbare verlaging van het absolute aantal neutrofielen zien (zie rubriek 4.8). 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 ≥ 18 jaar met actieve RA die volgens de *American College of Rheumatology* (ACR)-criteria gediagnosticeerd waren en die op baseline ten minste 8 gevoelige en 6 gezwollen gewrichten hadden.

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

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

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

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

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

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

Klinische respons

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

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Methotrexaat

PBO - Placebo

DMARD - Disease modifying anti-rheumatic drug

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

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

Belangrijke klinische respons

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

Radiografische respons

Tijdens studie II werd bij patiënten met onvoldoende respons op MTX de remming van de structurele gewrichtsschade bepaald middels radiografie en uitgedrukt als verandering in gemodificeerde *Sharp Score* en de bijbehorende componenten, de *Erosiescore* en *Joint Space Narrowing Score*. Remming van de structurele gewrichtsschade is aangetoond met significant minder radiografische progressie bij patiënten met tocilizumab vergeleken met de controlegroep (tabel 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*
Erosiescore	0,71	0,17*
JSN-score	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Methotrexaat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Joint space narrowing

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

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

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

Resultaten gerelateerd aan gezondheid en kwaliteit van leven

Bij patiënten die met tocilizumab werden behandeld, werd een verbetering gemeld van alle door de patiënt gerapporteerde resultaten (*Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI), *Short Form-36* en *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*-vragenlijst. Een statistisch significante verbetering van de HAQ-DI scores werd waargenomen bij patiënten met behandeld met tocilizumab vergeleken met patiënten behandeld met DMARD's. Gedurende de open-label-periode van 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 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 intraveneuze placebo-infusie. Er werd een statistisch significant superieur effect van de behandeling gezien, ten gunste van tocilizumab boven adalimumab, in het onderdrukken van de ziekteactiviteit ten opzichte van baseline tot week 24 voor zowel het primaire eindpunt van verandering in DAS28, als voor alle secundaire eindpunten (tabel 6).

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten voor studie VI (WA19924)

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

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

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

Het totale klinische bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar tussen tocilizumab en adalimumab. Het percentage patiënten met ernstige bijwerkingen was in evenwicht tussen de behandelingsgroepen (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 veiligheidslaboratoriumparameters (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 ziekte duur ≤ 6 maanden). Ongeveer 20% van de patiënten werd voorafgaand behandeld met DMARD's anders dan MTX. Deze studie evalueerde gedurende 104 weken de werkzaamheid van intraveneuze tocilizumab van 4 of 8 mg/kg elke 4 weken/MTX-combinatietherapie, 8 mg/kg intraveneus tocilizumab als monotherapie en MTX-monotherapie in het verminderen van de klachten en symptomen en de progressiesnelheid van gewrichtsschade. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat DAS28-remissie (DAS28 < 2,6) behaalde in week 24. Een significant groter percentage van de patiënten in de groepen die behandeld werden met tocilizumab 8 mg/kg + MTX en tocilizumab-monotherapie bereikte het primaire eindpunt, in vergelijking met MTX-monotherapie. Voor de belangrijkste secundaire eindpunten liet de groep die behandeld werd met tocilizumab 8 mg/kg + MTX ook statistisch significante resultaten zien. In vergelijking met MTX-monotherapie werden numeriek hogere responsen waargenomen bij de groep die behandeld werd met tocilizumab 8 mg/kg monotherapie bij alle secundaire eindpunten, waaronder radiografische eindpunten. In deze studie werden de ACR-/EULAR-remissie (*Boolean* en *Index*) ook geanalyseerd als vooraf gespecificeerde verkennende eindpunten, waarbij hogere responsen werden waargenomen in de

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

mTSS - modified Total Sharp Score

JSN - Joint space narrowing

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

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

COVID-19

Klinische werkzaamheid

RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) – onderzoeksconsortium 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 ≥ 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 corticosteroïden kregen (gedefinieerd als patiënten die behandeling met systemische corticosteroïden 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 corticosteroïden kreeg 0,79 (95%-BI: 0,70 tot 0,89) en in de vooraf gespecificeerde subgroep die op baseline geen systemische corticosteroïden 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 parallele 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 corticosteroïden nodig waren in een dosis equivalent aan meer dan 0,5 mg/kg prednison. De werkzaamheid voor de behandeling van het macrofaagactivatiesyndroom is niet onderzocht.

Patiënten (behandeld met of zonder MTX) werden gerandomiseerd (tocilizumab:placebo = 2:1) naar één van twee behandelingsgroepen, 75 patiënten kregen elke twee weken een infusie met tocilizumab, van 8 mg/kg voor patiënten ≥ 30 kg of van 12 mg/kg voor patiënten < 30 kg, en 37 patiënten waren

aangewezen om elke twee weken een infusie met placebo te krijgen. Minderen van corticosteroïden 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 $\geq 37,5$ °C in de voorafgaande 7 dagen). Vijfentachtig procent (64/75) van de met tocilizumab behandelde patiënten en 24,3% (9/37) van de met placebo behandelde patiënten bereikte dit eindpunt. Deze proporties waren zeer significant verschillend ($p < 0,0001$).

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

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

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

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

Systemische effecten

Van de met tocilizumab behandelde patiënten had 85% koorts vanwege sJIA op baseline en was vrij van koorts (geen temperatuurmeting $\geq 37,5$ °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 corticosteroïden

Patiënten die een JIA ACR70-respons bereikten mochten de dosis corticosteroïden verminderen. Zeventien (24%) van de met tocilizumab behandelde patiënten tegen 1 (3%) van de met placebo behandelde patiënten konden hun dosis corticosteroïden 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 corticosteroïden duurde voort, waarbij 44 patiënten geen orale corticosteroïden 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 ($p < 0,0001$).

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 stopperiodes (n = 163), gevolgd door deel III, een 64 weken durende open-label-periode. In aanmerking komende patiënten van ≥ 30 kg kregen in deel I elke 4 weken 8 mg/kg tocilizumab intraveneus (totaal 4 doseringen). Patiënten van < 30 kg werden 1:1 gerandomiseerd om elke 4 weken ofwel 8 mg/kg of 10 mg/kg tocilizumab intraveneus te ontvangen (totaal 4 doseringen). Patiënten die deel I van de studie afrondden en, vergeleken met de baselinewaarde, op zijn minst een JIA ACR30-respons behaalden op week 16, kwamen in aanmerking voor de geblindeerde stopperiodes (deel II) van het onderzoek. In deel II werden patiënten gerandomiseerd naar tocilizumab (met dezelfde dosis die ze kregen in deel I) of placebo in een verhouding van 1:1, gestratificeerd naar gelijktijdig MTX-gebruik en gelijktijdig gebruik van corticosteroiden. Elke patiënt bleef in deel II van 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)

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

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

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

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

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

	Placebo		Alle TCZ	
Gebruik biologisch geneesmiddel	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.

COVID-19

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

tocilizumab hoger dan 800 mg per infusie niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).

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 $\cdot\mu$ g/ml, concentratie op dag 28 ($C_{\text{dag}28}$) = 0,934 (1,93) μ g/ml en maximale concentratie (C_{max}) = 154 (34,9) μ 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 $\cdot\mu$ g/ml en 8,94 (8,5) μ g/ml en 296 (64,7) μ 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 ≥ 50 ml/min) had geen invloed op de farmacokinetiek van tocilizumab.

Verminderde leverfunctie

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

Leeftijd, geslacht en etniciteit

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

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

sJIA-patiënten

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

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

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

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

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

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

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

pJIA-patiënten

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

lichaamsgewicht ≥ 30 kg), of 162 mg subcutaan elke 3 weken (patiënten met een lichaamsgewicht < 30 kg).

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

Tocilizumab PK-parameter	8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg	10 mg/kg Q4W < 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$
C_{dal} ($\mu\text{g/ml}$)	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$
$C_{\text{gemiddelde}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$
Accumulatie $C_{\max}$	1,04	1,01
Accumulatie C_{dal}	2,22	1,43
Accumulatie $C_{\text{gemiddelde}}$ of AUC_{τ}^*	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 ≥ 30 kg).

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose (E 473)
Polysorbaat 80 (E 433)
L-histidine
L-histidinehydrochloridemonohydraat
Argininehydrochloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar: 80 mg/4 ml
3 jaar: 200 mg/10 ml
27 maanden: 400 mg/20 ml

Verdund geneesmiddel

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik na verdunning in 9 mg/ml natriumchlorideoplossing is aangetoond gedurende 48 uur bij 30 °C en gedurende maximaal 4 dagen in een koelkast bij 2 °-8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de oplossing bereid in 9 mg/ml natriumchloride oplossing voor injectie 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

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

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

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tocilizumab 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 tocilizumab te bereiden.

RA- en COVID-19-patiënten

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

Gebruik bij pediatrische patiënten

sJIA- en pJIA-patiënten ≥ 30 kg

Onttrek, onder aseptische omstandigheden, een volume steriele, pyrogeenvrije natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie vanuit een 100 ml infuuszak dat gelijk is aan het volume tocilizumab-concentraat dat nodig is voor de dosis van de patiënt. De benodigde hoeveelheid tocilizumab-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-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 - tocilizumab-concentraat dat nodig is voor de dosis van de patiënt. De benodigde hoeveelheid tocilizumab-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 tocilizumab-concentraat dat nodig is voor de dosis van de patiënt. De benodigde hoeveelheid tocilizumab-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.

Tocilizumab is uitsluitend 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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

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

EU/1/24/1825/001
EU/1/24/1825/002
EU/1/24/1825/003
EU/1/24/1825/004
EU/1/24/1825/005
EU/1/24/1825/006

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANT 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

Bio-Thera Solutions, Ltd.
155 Yaotianhe Street
Yonghe Zone, Huangpu District
Guangzhou, 511356
China

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

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.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De houder van de vergunning zal voorlichtingsmateriaal verstrekken dat de therapeutische indicaties

RA, sJIA en pJIA dekt, met als doelgroep alle artsen waarvan wordt verwacht dat zij Tofidence 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)
- Doseringsberekening (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 $> 1,5 \times \text{ULN}$. Behandeling wordt afgeraden bij patiënten met verhoogde ALAT- of ASAT-waarden $> 5 \times \text{ULN}$.
 - 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. 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 infusiereacties
 - Bereiding van de infusie
 - Infusiesnelheid
- Controle van de patiënten op infusiereacties
- Informatie over hoe ernstige bijwerkingen gerapporteerd moeten worden

Het patiënteninformatiepakket dient de volgende hoofdelementen te bevatten:

- Bijsluiter (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 Tofidence gebruiken complicaties van divertikelontsteking kunnen ontwikkelen die ernstig kunnen worden indien niet behandeld.

- om het risico aan de orde te stellen dat patiënten die Tofidence 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. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tofidence 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

Sucrose, polysorbaat 80, L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, argininehydrochloride 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 DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet invriezen.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren 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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

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

EU/1/24/1825/001
EU/1/24/1825/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

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 IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Tofidence 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 OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tofidence 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

Sucrose, polysorbaat 80, L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, argininehydrochloride 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 DIEN'T 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.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren 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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

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

EU/1/24/1825/003
EU/1/24/1825/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

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 IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Tofidence 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 OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tofidence 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

Sucrose, polysorbaat 80, L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, argininehydrochloride 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 DIEN'T 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.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren 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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

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

EU/1/24/1825/005
EU/1/24/1825/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

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 IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Tofidence 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

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Tofidence, 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie tocilizumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

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.
- 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 risico-informatie waarvan u op de hoogte moet zijn vóór en tijdens de behandeling met Tofidence 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Tofidence 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 Tofidence en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tofidence 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. Tofidence helpt om de symptomen zoals pijn en zwelling in uw gewrichten te verminderen en kan het uitvoeren van dagelijkse taken verbeteren. Van Tofidence 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.

- **Tofidence 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. Tofidence wordt meestal in combinatie met methotrexaat gegeven. Tofidence kan ook alleen worden gegeven, als uw arts bepaalt dat methotrexaat niet geschikt is.
- **Tofidence kan ook worden gebruikt bij volwassenen** voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve RA zonder voorafgaande behandeling met methotrexaat.
- **Tofidence wordt gebruikt bij de behandeling van kinderen met sJIA.** Tofidence 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. Tofidence wordt gebruikt om de symptomen van sJIA te verbeteren en kan gegeven worden samen met methotrexaat of op zichzelf.
- **Tofidence wordt gebruikt bij de behandeling van kinderen met pJIA.** Tofidence wordt gebruikt bij kinderen van 2 jaar en ouder met **actieve polyarticulaire juveniele idiopathische**

arthritis (pJIA), een ontstekingsziekte die pijn en zwelling van één of meer gewrichten veroorzaakt. Tofidence wordt gebruikt om de symptomen van pJIA te verbeteren en kan worden gegeven samen met methotrexaat of op zichzelf.

- **Tofidence wordt gebruikt bij de behandeling van volwassenen met coronavirusziekte 2019 (COVID-19)** die systemische corticosteroïden 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. Tofidence 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 Tofidence. 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 Tofidence 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 inentingen voordat gestart wordt met de Tofidence-behandeling, tenzij het nodig is de behandeling met spoed te geven. Bepaalde typen vaccins mogen niet gegeven worden tijdens de behandeling met Tofidence.
- Als u **kanker** heeft, meld dit dan aan uw arts. Uw arts zal dan beslissen of u toch Tofidence 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 Tofidence.

- Als u matige tot ernstige **nierfunctieproblemen** heeft, zal uw arts u kritisch volgen.
- Als u **aanhoudende hoofdpijn** heeft.

Voordat u Tofidence 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

Tofidence 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 Tofidence kan krijgen.

Tofidence bevat polysorbaat

Dit medicijn bevat 0,5 mg polysorbaat 80 (E 433) per 20 mg/ml tocilizumab. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u (of uw kind, als deze de patiënt is) naast Tofidence 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. Tofidence 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, **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 Tofidence niet aanbevolen in combinatie met andere biologische geneesmiddelen voor de behandeling van RA, sJIA of pJIA.

Zwangerschap en borstvoeding

Tofidence 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 Tofidence gaat gebruiken en overleg met uw arts.

Voordat u borstvoeding gaat geven, moet de laatste Tofidence-infusie ten minste 3 maanden geleden zijn. Het is niet bekend of Tofidence 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, fiets niet en bedien geen machines.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Voor dit geneesmiddel geldt een beperkt medisch voorschrift door uw arts.

Tofidence 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 Tofidence 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 Tofidence 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 Tofidence 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 Tofidence 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 Tofidence 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 Tofidence eenmaal per 4 weken toegediend via een infuus van een uur in één van de bloedvaten (intraveneuze infusie).

Patiënten met COVID-19

De gebruikelijke dosering van Tofidence is **8 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht**. Misschien is een tweede dosis nodig.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Omdat Tofidence 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 Tofidence 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 Tofidence 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 Tofidence.

Mogelijke ernstige bijwerkingen: meld dit direct aan een arts.

Deze komen vaak voor: 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 zijn zeldzaam: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 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: *komen voor 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: *komen voor 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 (overgevoeligheds)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: *komen voor 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: *komen voor 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: *komen voor 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 bijsluiter 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 buitenverpakking en op het etiket van de injectieflacons na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De injectieflacons bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Informatie over bewaring en de tijd waarbinnen tocilizumab moet gebruikt worden, nadat het is verdund en klaar is voor gebruik, staat in de rubriek 'De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg'.

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

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

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 in dit middel zijn sucrose (E 473), polysorbaat 80 (E 433), L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, argininehydrochloride en water voor injecties.

Hoe ziet Tofidence eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tofidence is een concentraat voor oplossing voor infusie. Het concentraat is een heldere tot bijna doorschijnende, kleurloze tot lichtgele vloeistof.

Tofidence wordt geleverd in een injectieflacon (type I glas) met een stop (butylrubber) met 4 ml, 10 ml of 20 ml concentraat. Verpakkingsgrootten van 1 en 4 injectieflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

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

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 78 79 37 53

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 210 877 1500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 5715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 407

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <https://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 Tofidence te bereiden.

RA- en COVID-19-patiënten

Onttrek, onder aseptische omstandigheden, een volume steriele, pyrogeenvrije natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie vanuit een 100 ml infuuszak dat gelijk is aan het volume van Tofidence-concentraat dat nodig is voor de dosis van de patiënt. De benodigde hoeveelheid Tofidence-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- en pJIA-patiënten ≥ 30 kg

Onttrek, onder aseptische omstandigheden, een volume steriele, pyrogeenvrije natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie vanuit een 100 ml infuuszak dat gelijk is aan het volume Tofidence-concentraat dat nodig is voor de dosis van de patiënt. De benodigde hoeveelheid Tofidence-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-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 Tofidence-concentraat dat nodig is voor de dosis van de patiënt. De benodigde hoeveelheid Tofidence-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 Tofidence-concentraat dat nodig is voor de dosis van de patiënt. De benodigde hoeveelheid Tofidence-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.

Tofidence is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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