

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RoActemra 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats enthält 20 mg Tocilizumab*

Jede Durchstechflasche enthält 80 mg Tocilizumab* in 4 ml (20 mg/ml).

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Tocilizumab* in 10 ml (20 mg/ml).

Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Tocilizumab* in 20 ml (20 mg/ml).

*humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen den humanen Interleukin-6-(IL-6)Rezeptor, produziert mit rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 80 mg Durchstechflasche enthält 0,10 mmol (2,21 mg) Natrium.

Jede 200 mg Durchstechflasche enthält 0,20 mmol (4,43 mg) Natrium.

Jede 400 mg Durchstechflasche enthält 0,39 mmol (8,85 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis opaleszente, farblose bis blass gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

RoActemra ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), indiziert für:

- die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.
- die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

RoActemra kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.

RoActemra vermindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

RoActemra ist zur Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei Erwachsenen angezeigt, die systemische Corticosteroide erhalten und eine zusätzliche Sauerstofftherapie oder maschinelle Beatmung benötigen.

RoActemra ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene

Behandlung mit nicht steroidal Antiphlogistika (NSAs) und systemischen Corticosteroiden angesprochen haben. RoActemra kann (falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint) als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht werden.

RoActemra ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthritis) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben. RoActemra kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.

RoActemra ist zur Behandlung des chimären Antigenrezeptor (CAR) T-Zell-induzierten schweren oder lebensbedrohlichen Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) bei Erwachsenen, Kindern ab 2 Jahren und Jugendlichen angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der RA, COVID-19, sJIA, pJIA oder CRS erfahrenen Arzt begonnen werden.

Alle Patienten, die mit RoActemra behandelt werden, sollten den Patientenpass erhalten.

Dosierung

Patienten mit RA

Die empfohlene Dosierung beträgt 8 mg/kg Körpergewicht, einmal alle vier Wochen.

Für Personen mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg werden Dosierungen über 800 mg pro Infusion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierungen von mehr als 1,2 g wurden in klinischen Prüfungen nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Dosisanpassungen aufgrund von Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4).

- Leberenzymabweichungen

Laborwert	Vorgehen
> 1 bis 3 x oberer Normalwert (ULN = Upper Limit of Normal)	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Im Falle anhaltender Erhöhungen innerhalb dieser Bandbreite, Dosisreduktion von RoActemra auf 4 mg/kg oder Unterbrechung von RoActemra, bis sich die Alaninaminotransferase (ALAT) oder die Aspartataminotransferase (ASAT) normalisiert haben Neubeginn mit 4 mg/kg oder 8 mg/kg, wie klinisch angemessen
> 3 bis 5 x ULN (bestätigt durch wiederholte Untersuchung, siehe Abschnitt 4.4)	Unterbrechung der Anwendung von RoActemra bis < 3 x ULN und Befolgen der obenstehenden Empfehlungen für Werte > 1 bis 3 x ULN Bei anhaltenden Erhöhungen von > 3 x ULN, Absetzen von RoActemra
> 5 x ULN	Absetzen von RoActemra

- Niedrige absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC = Absolute Neutrophil Count)

Bei Patienten, die noch nicht mit RoActemra behandelt wurden und eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als $2 \times 10^9/l$ aufweisen, wird ein Beginn der Behandlung nicht empfohlen.

Laborwert (Zellen x $10^9/l$)	Vorgehen
ANC > 1	Dosis beibehalten
ANC 0,5 bis 1	Unterbrechung der Anwendung von RoActemra Wenn die ANC auf $> 1 \times 10^9/l$ ansteigt, Wiederaufnahme der Anwendung von RoActemra in einer Dosierung von 4 mg/kg und Steigerung bis zu 8 mg/kg, wie klinisch angemessen
ANC < 0,5	Absetzen von RoActemra

- Niedrige Thrombozytenanzahl

Laborwert (Zellen x $10^3/\mu l$)	Vorgehen
50 bis 100	Unterbrechung der Anwendung von RoActemra Wenn die Thrombozytenanzahl auf $> 100 \times 10^3/\mu l$ ansteigt, Wiederaufnahme der Anwendung von RoActemra in einer Dosierung von 4 mg/kg und Steigerung bis zu 8 mg/kg, wie klinisch angemessen
< 50	Absetzen von RoActemra

Patienten mit COVID-19

Die empfohlene Dosierung für die Behandlung von COVID-19 ist eine einzelne 60-minütige intravenöse Infusion von 8 mg/kg bei Patienten, die systemische Corticosteroide erhalten und eine zusätzliche Sauerstofftherapie oder maschinelle Beatmung benötigen, siehe Abschnitt 5.1. Wenn sich die klinischen Anzeichen oder Symptome nach der ersten Dosis verschlechtern oder nicht verbessern, kann eine weitere Infusion von RoActemra 8 mg/kg verabreicht werden. Der Abstand zwischen den beiden Infusionen sollte mindestens 8 Stunden betragen.

Bei Personen mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg werden Dosen von mehr als 800 mg pro Infusion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Die Verabreichung von RoActemra wird bei Patienten mit COVID-19, die eine der folgenden Laborwertveränderungen aufweisen, nicht empfohlen:

<u>Art des Labortests</u>	<u>Laborwert</u>	<u>Maßnahme</u>
Leberenzyme	$\geq 10 \times \text{ULN}$	<u>Die Verabreichung von RoActemra wird nicht empfohlen</u>
Absolute Neutrophilenzahl	$< 1 \times 10^9/l$	
Thrombozytenzahl	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) (Erwachsene, Kinder und Jugendliche)

Die empfohlene Dosierung zur Behandlung eines CRS bei Patienten mit einem Mindestgewicht von 30 kg beträgt 8 mg/kg und bei Patienten, die weniger als 30 kg wiegen, 12 mg/kg, verabreicht als 60-minütige intravenöse Infusion. RoActemra kann als Monotherapie oder in Kombination mit Corticosteroiden verabreicht werden.

Wenn nach der ersten Dosis keine klinische Verbesserung der Anzeichen und Symptome des CRS eintritt, können bis zu 3 weitere Dosen RoActemra verabreicht werden. Das Intervall zwischen den aufeinanderfolgenden Dosen muss mindestens 8 Stunden betragen. Dosen von mehr als 800 mg pro Infusion werden bei Patienten mit CRS nicht empfohlen.

Patienten mit schwerem oder lebensbedrohlichem CRS haben aufgrund der zugrundeliegenden malignen Erkrankung, vorangegangener chemotherapiebedingter Lymphdepletion oder des CRS häufig Zytopenien oder erhöhte ALAT oder ASAT.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Patienten mit sJIA

Die empfohlene Dosierung bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit einem Mindestgewicht von 30 kg beträgt 8 mg/kg einmal alle 2 Wochen und bei Patienten, die weniger als 30 kg wiegen, 12 mg/kg einmal alle 2 Wochen. Die Dosierung sollte bei jeder Verabreichung anhand des Körpergewichts des Patienten berechnet werden. Eine Änderung der Dosierung sollte nur bei einer dauerhaften Veränderung des Gewichts des Patienten erfolgen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von intravenös verabreichtem RoActemra bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren ist nicht erwiesen.

Bei abnormalen Laborwerten wird bei Patienten mit sJIA eine Unterbrechung der Behandlung mit Tocilizumab empfohlen (siehe untenstehende Tabellen). Falls angemessen, sollte die Dosierung von gleichzeitig verabreichtem Methotrexat und/oder anderen Arzneimitteln modifiziert oder die Gabe abgebrochen und die Anwendung von Tocilizumab unterbrochen werden, bis die klinische Situation evaluiert wurde. Da es eine Vielzahl an Begleiterkrankungen gibt, die die Laborwerte bei Patienten mit sJIA beeinflussen können, sollte die Entscheidung, Tocilizumab aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, auf der Grundlage einer medizinischen Beurteilung jedes einzelnen Patienten erfolgen.

- Leberenzymabweichungen

Laborwert	Vorgehen
> 1 bis 3 x ULN	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Im Falle anhaltender Erhöhungen innerhalb dieser Bandbreite, Unterbrechung von RoActemra, bis sich ALAT/ASAT normalisiert haben.
> 3 x ULN bis 5 x ULN	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Unterbrechung der Anwendung von RoActemra bis < 3 x ULN und Befolgen der oben stehenden Empfehlungen für Werte > 1 bis 3 x ULN
> 5 x ULN	Absetzen von RoActemra Die Entscheidung, RoActemra bei Patienten mit sJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, sollte auf der Grundlage einer medizinischen Untersuchung jedes einzelnen Patienten erfolgen.

- Niedrige absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC = Absolute Neutrophil Count)

Laborwert (Zellen x 10⁹/l)	Vorgehen
ANC > 1	Dosis beibehalten
ANC 0,5 bis 1	Unterbrechung der Anwendung von RoActemra Wenn die ANC auf > 1 x 10 ⁹ /l ansteigt, Wiederaufnahme der Anwendung von RoActemra
ANC < 0,5	Absetzen von RoActemra Die Entscheidung, RoActemra bei Patienten mit sJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, sollte auf der Grundlage einer medizinischen Untersuchung jedes einzelnen Patienten erfolgen.

- Niedrige Thrombozytenanzahl

Laborwert (Zellen x 10 ³ /µl)	Vorgehen
50 bis 100	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Unterbrechung der Anwendung von RoActemra Wenn die Thrombozytenanzahl auf > 100 x 10 ³ /µl ansteigt, Wiederaufnahme der Anwendung von RoActemra
< 50	Absetzen von RoActemra Die Entscheidung, RoActemra bei Patienten mit sJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, sollte auf der Grundlage einer medizinischen Untersuchung jedes einzelnen Patienten erfolgen.

Die klinischen Daten sind nicht ausreichend, um die Auswirkungen einer Reduzierung der Tocilizumab-Dosis bei sJIA-Patienten mit abnormalen Laborwerten zu beurteilen.

Verfügbare Daten deuten darauf hin, dass innerhalb von 6 Wochen nach Beginn der Therapie mit RoActemra eine klinische Verbesserung beobachtet wird. Eine Weiterbehandlung sollte bei Patienten, bei denen es innerhalb dieses Zeitraums nicht zu einer Verbesserung kommt, sorgfältig abgewogen werden.

Patienten mit pJIA

Die empfohlene Dosierung bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit einem Mindestgewicht von 30 kg beträgt 8 mg/kg einmal alle 4 Wochen und bei Patienten, die weniger als 30 kg wiegen, 10 mg/kg einmal alle 4 Wochen. Die Dosierung sollte bei jeder Verabreichung anhand des Körpergewichts des Patienten berechnet werden. Eine Änderung der Dosierung sollte nur bei einer dauerhaften Veränderung des Gewichts des Patienten erfolgen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von intravenös verabreichtem RoActemra bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren ist nicht erwiesen.

Bei abnormalen Laborwerten wird bei Patienten mit pJIA eine Unterbrechung der Behandlung mit Tocilizumab empfohlen (siehe untenstehende Tabellen). Falls angebracht, sollte die Dosierung von gleichzeitig verabreichtem Methotrexat und/oder anderen Arzneimitteln modifiziert oder die Gabe abgebrochen und die Anwendung von Tocilizumab unterbrochen werden, bis die klinische Situation evaluiert wurde. Da es eine Vielzahl an Begleiterkrankungen gibt, die die Laborwerte bei Patienten mit pJIA beeinflussen können, sollte die Entscheidung, Tocilizumab aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, auf der Grundlage einer medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten erfolgen.

- Leberenzymabweichungen

Laborwert	Vorgehen
> 1 bis 3 x ULN	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Im Falle anhaltender Erhöhungen innerhalb dieser Bandbreite, Unterbrechung von RoActemra, bis sich ALAT/ASAT normalisiert haben.
> 3 x ULN bis 5 x ULN	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Unterbrechung der Anwendung von RoActemra bis < 3 x ULN und Befolgen der oben stehenden Empfehlungen für Werte > 1 bis 3 x ULN
> 5 x ULN	Absetzen von RoActemra Die Entscheidung, RoActemra bei Patienten mit pJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, sollte auf Grundlage einer medizinischen Untersuchung des einzelnen Patienten erfolgen.

- Niedrige absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC = Absolute Neutrophil Count)

Laborwert (Zellen x 10⁹/l)	Vorgehen
ANC > 1	Dosis beibehalten
ANC 0,5 bis 1	Unterbrechung der Anwendung von RoActemra Wenn die ANC auf > 1 x 10 ⁹ /l ansteigt, Wiederaufnahme der Anwendung von RoActemra
ANC < 0,5	Absetzen von RoActemra Die Entscheidung, RoActemra bei Patienten mit pJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, sollte auf Grundlage einer medizinischen Untersuchung des einzelnen Patienten erfolgen.

- Niedrige Thrombozytenanzahl

Laborwert (Zellen x 10³/µl)	Vorgehen
50 bis 100	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Unterbrechung der Anwendung von RoActemra Wenn die Thrombozytenanzahl auf > 100 x 10 ³ /µl ansteigt, Wiederaufnahme der Anwendung von RoActemra
< 50	Absetzen von RoActemra Die Entscheidung, RoActemra bei Patienten mit pJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, sollte auf Grundlage einer medizinischen Untersuchung des einzelnen Patienten erfolgen.

Eine Reduktion der Tocilizumab-Dosis aufgrund abnormaler Laborwerte wurde bei Patienten mit pJIA nicht untersucht.

Verfügbare Daten deuten darauf hin, dass innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Therapie mit RoActemra eine klinische Verbesserung beobachtet wird. Eine Weiterbehandlung sollte bei Patienten, bei denen es innerhalb dieses Zeitraums nicht zu einer Verbesserung kommt, sorgfältig abgewogen werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten > 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. RoActemra wurde bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Bei diesen Patienten muss die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

RoActemra wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Daher kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Art der Anwendung

Nach Verdünnung sollte RoActemra Patienten mit RA, sJIA, pJIA, CRS oder COVID-19 als intravenöse Infusion über 1 Stunde verabreicht werden.

Patienten mit RA, sJIA, pJIA, CRS oder COVID-19 ≥ 30 kg

RoActemra ist unter aseptischen Bedingungen mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) auf ein finales Volumen von 100 ml zu verdünnen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Patienten mit sJIA, pJIA oder CRS < 30 kg

RoActemra ist unter aseptischen Bedingungen mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) auf ein finales Volumen von 50 ml zu verdünnen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Wenn Anzeichen und Symptome einer infusionsbedingten Reaktion auftreten, ist die Infusion zu verlangsamen oder abzubrechen, und sofort geeignete Arzneimittel zu verabreichen/ unterstützende Maßnahmen zu ergreifen, siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive, schwere Infektionen, mit Ausnahme von COVID-19 (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert werden.

Patienten mit RA, pJIA oder sJIA

Infektionen

Bei Patienten, die immunsuppressive Wirkstoffe wie RoActemra erhalten, wurden schwerwiegende und manchmal tödliche Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen). Eine Behandlung mit RoActemra darf bei Patienten mit aktiven Infektionen nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3). Falls bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion auftritt, muss die Anwendung von RoActemra unterbrochen werden, bis diese Infektion unter Kontrolle gebracht wurde (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen oder Grunderkrankungen (z. B. Divertikulitis, Diabetes und interstitielle Lungenerkrankung) in der Anamnese, die diese Patienten für Infektionen anfällig machen, sollte der Arzt bei der Erwägung einer Anwendung von RoActemra Vorsicht walten lassen.

Bei Patienten, die eine Therapie mit Biologika erhalten, wird besondere Aufmerksamkeit in Bezug auf ein frühzeitiges Erkennen schwerwiegender Infektionen empfohlen, da Anzeichen und Symptome einer akuten Entzündung aufgrund der Unterdrückung der Akut-Phase-Reaktion abgeschwächt sein können. Die Wirkung von Tocilizumab auf das C-reaktive Protein (CRP), auf neutrophile Granulozyten und auf Anzeichen und Symptome einer Infektion sollte berücksichtigt werden, wenn ein Patient auf eine mögliche Infektion untersucht wird. Patienten (darunter auch kleine Kinder mit sJIA oder pJIA, die möglicherweise ihre Symptome nicht so gut mitteilen können) und Eltern/Erziehungsberechtigte von Patienten mit sJIA und pJIA müssen darüber informiert werden, dass sie ihren Arzt umgehend kontaktieren müssen, sobald Symptome auftreten, die mit einer Infektion in Verbindung gebracht werden können, um eine rasche Abklärung und angemessene Behandlung sicherzustellen.

Tuberkulose

Wie auch für andere biologische Therapien der RA, sJIA und pJIA empfohlen wird, müssen Patienten vor Beginn der Behandlung mit RoActemra auf eine latente Tuberkulose (TB) untersucht werden. Patienten mit latenter TB-Infektion sollten mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie behandelt werden, bevor eine Behandlung mit RoActemra eingeleitet wird. Verschreibende Ärzte sollten insbesondere bei schwerkranken und immunsupprimierten Patienten daran denken, dass beim Tuberkulin-Hauttest und dem Tuberkulose-Interferon-gamma-Bluttest das Risiko falsch-negativer Ergebnisse besteht.

Patienten sollten angewiesen werden medizinischen Rat einzuholen, falls während oder nach einer Behandlung mit RoActemra Anzeichen/Symptome (z. B. anhaltender Husten, Auszehrung/Gewichtsverlust, leichtes Fieber) auftreten, die auf eine Infektion mit Tuberkulose hindeuten.

Virale Reaktivierung

Unter biologischer Therapie der RA wurde über virale Reaktivierung (z. B. Hepatitis-B-Virus) berichtet. Patienten, die positiv auf Hepatitis getestet wurden, wurden von den klinischen Prüfungen mit Tocilizumab ausgeschlossen.

Komplikationen einer Divertikulitis

Fälle von Divertikelperforationen als Komplikation einer Divertikulitis wurden gelegentlich bei Patienten mit RA unter Therapie mit RoActemra gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit intestinalen Ulzerationen oder Divertikulitis in der Anamnese sollte RoActemra mit Vorsicht angewendet werden. Patienten, die sich mit Symptomen vorstellen, die potenziell mit der Komplikation einer Divertikulitis in Verbindung gebracht werden können, wie abdominale Schmerzen, Blutungen und/oder ungeklärte Veränderungen bei der Verdauung, einhergehend mit Fieber, sollten umgehend untersucht werden, um eine Divertikulitis, die mit einer gastrointestinalen Perforation verbunden sein kann, frühzeitig zu diagnostizieren.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen wurden in Zusammenhang mit der Infusion von RoActemra beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen können bei Patienten, die während

vorangegangener Infusionen Überempfindlichkeitsreaktionen hatten, schwerer und potenziell tödlich verlaufen, auch wenn sie eine Prämedikation mit Corticosteroiden und Antihistaminika erhielten. Geeignete Mittel zur Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion müssen während der Behandlung mit RoActemra zum sofortigen Gebrauch bereitstehen. Wenn eine anaphylaktische Reaktion oder eine andere schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion/ schwerwiegende infusionsbedingte Reaktion auftritt, muss die Anwendung von RoActemra sofort abgebrochen und die Behandlung mit RoActemra dauerhaft beendet werden.

Aktive Lebererkrankung und Leberfunktionsstörungen

Die Behandlung mit RoActemra, vor allem in Verbindung mit Methotrexat, kann mit einer Erhöhung der Lebertransaminasen verbunden sein. Daher sollte man bei der Erwägung, einen Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörungen zu behandeln, Vorsicht walten lassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Hepatotoxizität

Bei der Behandlung mit RoActemra wurden häufig vorübergehende oder intermittierende, leichte und mäßige Erhöhungen der Lebertransaminasen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn RoActemra zusammen mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln (z. B. MTX) verabreicht wurde, wurde ein häufigeres Auftreten dieser Erhöhungen beobachtet. Wenn klinisch indiziert, sollten weitere Leberfunktionstests, einschließlich Bilirubin, erwogen werden.

Schwerwiegende arzneimittelinduzierte Leberschäden, einschließlich akutem Leberversagen, Hepatitis und Gelbsucht, wurden mit RoActemra beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Schwerwiegende Leberschädigung trat zwischen 2 Wochen und bis zu mehr als 5 Jahre nach Beginn der Therapie mit RoActemra auf. Fälle von Leberversagen, die zu einer Lebertransplantation führten, wurden berichtet. Patienten sollen angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung auftreten.

Bei Patienten mit einer Erhöhung der ALAT oder ASAT auf das > 1,5-Fache des oberen Normalwertes (> 1,5 x ULN) muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor einer Behandlung mit RoActemra sorgfältig abgewogen werden. Bei Patienten mit RA, pJIA oder sJIA und ALAT oder ASAT > 5 x ULN vor Behandlungsbeginn wird eine Behandlung nicht empfohlen.

Bei Patienten mit RA, pJIA und sJIA müssen ALAT/ ASAT während der ersten 6 Monate der Behandlung alle 4 bis 8 Wochen und danach alle 12 Wochen kontrolliert werden. Für Empfehlungen zur Anpassung, einschließlich Absetzen von RoActemra, auf Basis der Transaminasenwerte siehe Abschnitt 4.2. Bei einer ALAT- oder ASAT-Erhöhung von > 3 - 5 x ULN, die durch wiederholte Untersuchungen bestätigt wurde, sollte die Behandlung mit RoActemra unterbrochen werden.

Hämatologische Abweichungen

Nach Behandlung mit Tocilizumab 8 mg/kg in Kombination mit MTX kam es zu einem Rückgang der Anzahl neutrophiler Granulozyten und der Thrombozyten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die zuvor mit einem TNF-Inhibitor behandelt wurden, könnten ein erhöhtes Neutropenierisiko haben.

Bei Patienten, die noch nicht mit RoActemra behandelt wurden und eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als $2 \times 10^9/l$ haben, wird ein Beginn der Behandlung nicht empfohlen. Bei Patienten mit niedriger Thrombozytenanzahl (z. B. Thrombozytenanzahl von unter $100 \times 10^3/\mu l$) muss vor Beginn einer Behandlung mit RoActemra das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden. Bei Patienten mit RA, sJIA und pJIA, die eine ANC von $< 0,5 \times 10^9/l$ oder eine Thrombozytenanzahl von $< 50 \times 10^3/\mu l$ entwickeln, wird eine Weiterbehandlung nicht empfohlen.

Eine schwere Neutropenie kann mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Infektionen verbunden sein, auch wenn in klinischen Prüfungen mit RoActemra bisher kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einem Abfall der neutrophilen Granulozyten und dem Auftreten einer schwerwiegenden Infektion hergestellt werden konnte.

Bei Patienten mit RA müssen neutrophile Granulozyten und Thrombozyten 4 bis 8 Wochen nach

Behandlungsbeginn kontrolliert werden und danach regelmäßig entsprechend normaler klinischer Praxis. Für Empfehlungen zur Dosismodifikation auf Basis der ANC und der Thrombozytenanzahl siehe Abschnitt 4.2.

Bei Patienten mit sJIA und pJIA müssen neutrophile Granulozyten und Thrombozyten zum Zeitpunkt der zweiten Infusion und danach gemäß guter klinischer Praxis kontrolliert werden, siehe Abschnitt 4.2.

Lipidwerte

Erhöhungen der Lipidwerte, wie z. B. Gesamtcholesterin, Low Density Lipoprotein (LDL), High Density Lipoprotein (HDL) und Triglyceride, wurden bei Patienten, die mit Tocilizumab behandelt wurden, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten Patienten kam es nicht zu einer Erhöhung der atherogenen Indizes und die Erhöhungen des Gesamtcholesterins sprachen auf eine Behandlung mit Lipidsenkern an.

4 bis 8 Wochen nach Beginn der Behandlung mit RoActemra muss bei Patienten mit sJIA, pJIA und RA eine Überprüfung der Lipidwerte erfolgen. Die Patienten sollten gemäß lokaler Therapieleitlinien für Hyperlipidämien behandelt werden.

Neurologische Störungen

Ärzte müssen aufmerksam auf Symptome achten, die möglicherweise auf den Beginn einer demyelinisierenden Erkrankung des zentralen Nervensystems hindeuten könnten. Das Risikopotenzial für das Auftreten einer Demyelinisierung des zentralen Nervensystems durch RoActemra ist bislang unbekannt.

Maligne Erkrankungen

Patienten mit RA haben ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen. Immunmodulierende Arzneimittel können das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen.

Impfungen

Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit RoActemra verabreicht werden, da die klinische Sicherheit noch nicht nachgewiesen wurde. In einer offenen randomisierten Studie zeigten erwachsene Patienten mit RA, die mit RoActemra und MTX behandelt wurden, ein wirksames Ansprechen auf sowohl 23-valente Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffe als auch Tetanus-Toxoid-Impfstoffe; die Ansprechrate war vergleichbar mit der bei Patienten, die nur MTX erhielten. Es wird empfohlen, dass alle Patienten, insbesondere Patienten mit sJIA und pJIA, alle gemäß den aktuellen Impfeempfehlungen notwendigen Impfungen erhalten, bevor eine Behandlung mit RoActemra begonnen wird. Der Zeitraum zwischen der Impfung mit Lebendimpfstoffen und dem Beginn der Behandlung mit RoActemra sollte entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen in Bezug auf Immunsuppressiva gewählt werden.

Kardiovaskuläres Risiko

Patienten mit RA haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) müssen im Rahmen der üblichen Therapiestandards überwacht und behandelt werden.

Kombination mit TNF-Inhibitoren

RoActemra wurde nicht in Kombination mit TNF-Inhibitoren oder anderen biologischen Therapien bei Patienten mit RA, sJIA oder pJIA untersucht. Die Anwendung von RoActemra zusammen mit anderen biologischen Wirkstoffen wird nicht empfohlen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 1,17 mmol (oder 26,55 mg) Natrium pro maximaler Dosis von 1.200 mg. Dies ist bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät zu berücksichtigen. Dosierungen von weniger als 1.025 mg dieses Arzneimittels enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Patienten mit COVID-19

- Die Wirksamkeit von RoActemra bei der Behandlung von COVID-19-Patienten, die keine erhöhten CRP-Werte aufweisen, wurde nicht nachgewiesen, siehe Abschnitt 5.1.
- RoActemra sollte bei Patienten, die keine systemischen Corticosteroide erhalten, nicht angewendet werden, da in dieser Subgruppe ein Anstieg der Sterblichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, siehe Abschnitt 5.1.

Infektionen

Bei Patienten mit COVID-19 darf RoActemra nicht verabreicht werden, wenn die Patienten gleichzeitig eine andere schwere aktive Infektion haben. Bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen oder Grunderkrankungen (z. B. Divertikulitis, Diabetes und interstitielle Lungenerkrankung) in der Anamnese, die diese Patienten für Infektionen anfällig machen, sollte der Arzt bei der Erwägung einer Anwendung von RoActemra Vorsicht walten lassen.

Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit COVID-19 hospitalisiert werden, können die ALAT- oder ASAT-Werte erhöht sein. Multiorganversagen mit Leberbeteiligung ist eine bekannte Komplikation bei schwerem Verlauf von COVID-19. Bei der Entscheidung zur Verabreichung von Tocilizumab ist der potenzielle Nutzen der Behandlung von COVID-19 gegen die potenziellen Risiken einer akuten Behandlung mit Tocilizumab abzuwägen. Bei COVID-19-Patienten mit erhöhten ALAT- oder ASAT-Werten von mehr als 10 x ULN wird die Verabreichung von RoActemra nicht empfohlen. Bei Patienten mit COVID-19 sind die ALAT-/ASAT-Werte gemäß den aktuellen klinischen Standards zu überwachen.

Hämatologische Abweichungen

Bei Patienten mit COVID-19, die eine ANC von $< 1 \times 10^9/l$ oder eine Thrombozytenanzahl von $< 50 \times 10^3/\mu l$ entwickeln, wird die Behandlung nicht empfohlen. Neutrophile Granulozyten und Thrombozyten müssen gemäß den aktuellen klinischen Standards überwacht werden, siehe Abschnitt 4.2.

Kinder und Jugendliche

Patienten mit sJIA

Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine schwerwiegende, lebensbedrohliche Erkrankung, die bei Patienten mit sJIA auftreten kann. Die Anwendung von Tocilizumab bei Patienten während einer aktiven MAS-Episode wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 10 mg/kg Tocilizumab mit 10 mg – 25 mg MTX einmal wöchentlich hatte keine klinisch signifikante Wirkung auf die MTX-Exposition.

In Analysen zur Populationspharmakokinetik fand sich kein Einfluss von MTX, nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAs) oder Corticosteroiden auf die Clearance von Tocilizumab.

Die Bildung der hepatischen CYP450-Enzyme wird durch Zytokine, wie IL-6, die die chronische Entzündung stimuliert, unterdrückt. Daher ist zu erwarten, dass die Bildung von CYP450-Enzymen normalisiert wird, wenn eine wirksame Behandlung zur Zytokinhemmung, wie Tocilizumab, eingeleitet wird.

In-vitro-Studien mit kultivierten menschlichen Hepatozyten zeigten, dass IL-6 einen Rückgang der CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- und CYP3A4-Enzymexpression bewirkte. Tocilizumab normalisiert die Expression dieser Enzyme.

In einer Studie bei Patienten mit RA waren die Simvastatin-Spiegel (CYP3A4) eine Woche nach einer

Einzeldosis von Tocilizumab um 57 % erniedrigt. Dies entspricht einem ähnlichen oder leicht höheren Spiegel als bei gesunden Probanden.

Wenn eine Therapie mit Tocilizumab begonnen oder beendet wird, sollten Patienten, die Arzneimittel einnehmen, für welche die Dosis individuell angepasst wird und die durch CYP450 3A4, 1A2 oder 2C9 metabolisiert werden (z. B. Methylprednisolon, Dexamethason [mit der Möglichkeit des Auftretens eines oralen Glucocorticoid-Entzugssyndroms], Atorvastatin, Calciumkanalblocker, Theophyllin, Warfarin, Phenprocoumon, Phenytoin, Ciclosporin oder Benzodiazepine), überwacht werden, da Dosiserhöhungen erforderlich sein könnten, um die therapeutische Wirkung zu erhalten. Aufgrund seiner langen Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) kann die Wirkung von Tocilizumab auf die CYP450-Enzymaktivität mehrere Wochen nach dem Ende der Therapie persistieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und während 3 Monaten danach eine wirksame Kontrazeption anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Verwendung von Tocilizumab bei Schwangeren vor. Eine tierexperimentelle Studie hat bei einer hohen Dosierung ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte/embryonal-fetalen Tod gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

RoActemra sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tocilizumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von Tocilizumab in die Milch wurde in Tierstudien nicht untersucht. Die Entscheidung, weiter zu stillen oder abzustillen oder die Behandlung mit RoActemra weiterzuführen oder abzubrechen, sollte auf der Basis des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie mit RoActemra für die Frau getroffen werden.

Fertilität

Verfügbare nicht klinische Daten zur Behandlung mit Tocilizumab geben keinen Hinweis auf eine Wirkung auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

RoActemra hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8, Schwindel).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten, die eine Behandlung gegen RA, sJIA, pJIA oder CRS mit Tocilizumab als Monotherapie oder in Kombination mit DMARDs erhielten) waren Infektionen des oberen Respirationstrakts, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Hypertonie und erhöhte ALAT.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren schwerwiegende Infektionen, Komplikationen einer Divertikulitis und Überempfindlichkeitsreaktionen.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (die bei ≥ 5 % der mit Tocilizumab gegen COVID-19 behandelten Patienten auftraten) waren Erhöhung der Lebertransaminasen, Verstopfung und

Harnwegsinfektion.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und/oder aus Erfahrungen nach der Markteinführung von RoActemra, basierend auf Spontanmeldungen, Literaturfällen und Fällen aus nicht-interventionellen Studienprogrammen, sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 gemäß MedDRA-Systemorganklasse aufgelistet. Die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung basiert auf folgender Konvention: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) oder sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Patienten mit RA

Das Sicherheitsprofil von Tocilizumab wurde in vier placebokontrollierten Studien (Studien II, III, IV und V), einer MTX-kontrollierten Studie (Studie I) und während ihrer Verlängerungsphasen untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Die doppelblinde, kontrollierte Phase dauerte bei vier Studien 6 Monate (Studien I, III, IV und V) und in einer Studie bis zu 2 Jahre (Studie II). In den doppelblinden, kontrollierten Studien erhielten 774 Patienten Tocilizumab 4 mg/kg in Kombination mit MTX, 1.870 Patienten erhielten Tocilizumab 8 mg/kg in Kombination mit MTX oder anderen DMARDs und 288 Patienten erhielten Tocilizumab 8 mg/kg als Monotherapie.

Die Population mit Langzeitexposition setzt sich aus allen Patienten zusammen, die zumindest eine Dosis Tocilizumab entweder in der doppelblinden, kontrollierten Phase oder in der offenen Verlängerungsphase der Studien erhalten haben. Von den 4.009 Patienten dieser Population erhielten 3.577 eine mindestens 6-monatige Behandlung, 3.296 eine mindestens 1-jährige, 2.806 erhielten für mindestens 2 Jahre und 1.222 für 3 Jahre eine Behandlung.

Tabelle 1: Auflistung der Nebenwirkungen, die bei Patienten mit RA, welche eine Behandlung mit Tocilizumab als Monotherapie oder in Kombination mit MTX oder anderen DMARDs erhielten, während der doppelblinden, kontrollierten Phase oder nach der Markteinführung auftraten

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeitskategorien mit bevorzugter Bezeichnung (PT)			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen des oberen Respirationstrakts	Zellulitis, Pneumonie, oraler Herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Neutropenie, Hypofibrinogenämie		
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaxie (tödlich) ^{1, 2, 3}
Endokrine Erkrankungen			Hypothyroidismus	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypercholesterinämie*		Hypertriglyceridämie	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel		
Augenerkrankungen		Konjunktivitis		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Dyspnoe		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominale Schmerzen, Mundulzera, Gastritis	Stomatitis, Magengeschwür	
Leber- und Gallenerkrankungen				Arzneimittel-induzierte Leberschäden, Hepatitis, Gelbsucht Sehr selten: Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Exanthem, Pruritus, Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom ³
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nephrolithiasis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Peripheres Ödem, Überempfindlichkeitsreaktionen		
Untersuchungen		Erhöhung der Lebertransaminasen, Gewichtszunahme, Erhöhung des Gesamtbilirubins*		

* Beinhaltet Erhöhungen, die als Teil von routinemäßigen Laboruntersuchungen gesammelt wurden (siehe Text unten)

¹ Siehe Abschnitt 4.3

² Siehe Abschnitt 4.4

³ Diese Nebenwirkung wurde durch Überwachung nach der Markteinführung festgestellt, in kontrollierten klinischen Studien jedoch nicht beobachtet. Die Häufigkeitskategorie wurde als die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls geschätzt, das auf Basis der Gesamtzahl an Patienten berechnet wurde, die Tocilizumab (TCZ) in klinischen Studien erhalten haben.

Infektionen

Die Anzahl aller Infektionen, die bei einer Behandlung mit 8 mg/kg Tocilizumab plus DMARD in den 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde, lag bei 127 Ereignissen pro 100 Patientenjahren im Vergleich zu 112 Ereignissen pro 100 Patientenjahren in der Gruppe, die mit Placebo plus DMARD behandelt wurde. In der Population mit Langzeitexposition lag die Gesamtrate an Infektionen unter RoActemra bei 108 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition.

In den 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen lag die Rate der schwerwiegenden Infektionen mit Tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs bei 5,3 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition verglichen mit 3,9 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition in der Gruppe, die Placebo plus DMARDs erhielt. In der Monotherapie-Studie lag die Anzahl der schwerwiegenden Infektionen in der Gruppe, die Tocilizumab erhielt, bei 3,6 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition und in der Gruppe, die MTX erhielt, bei 1,5 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition.

In der Population mit der Langzeitexposition lag die Gesamtzahl der schwerwiegenden Infektionen (bakteriell, viral und mykotisch) bei 4,7 Ereignissen pro 100 Patientenjahren. Die beobachteten schwerwiegenden Infektionen, einige mit tödlichem Ausgang, beinhalten aktive Tuberkulose, die als intrapulmonale oder extrapulmonale Erkrankung auftreten kann, invasive pulmonale Infektionen, wie Candidiasis, Aspergillose, Kokzidioidomykose und Pneumozystis jirovecii, Pneumonie, Zellulitis, Herpes zoster, Gastroenteritis, Divertikulitis, Sepsis und bakterielle Arthritis. Fälle opportunistischer Infektionen wurden beobachtet.

Interstitielle Lungenerkrankung

Eine Lungenfunktionsstörung kann das Risiko für das Auftreten von Infektionen erhöhen. Nach der Markteinführung gab es Berichte über interstitielle Lungenerkrankungen (einschließlich Pneumonitis und Lungenfibrose), von denen einige tödlich verliefen.

Gastrointestinale Perforationen

Während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Studien lag die Gesamtzahl der gastrointestinalen Perforationen unter Therapie mit Tocilizumab bei 0,26 Ereignissen pro 100 Patientenjahren. In der Population mit der Langzeitexposition lag die Gesamtzahl der gastrointestinalen Perforationen bei 0,28 Ereignissen pro 100 Patientenjahren. Die Berichte der gastrointestinalen Perforationen unter Tocilizumab-Therapie wurden hauptsächlich als Komplikationen einer Divertikulitis, wie generalisierte purulente Peritonitis, Perforation des unteren Gastrointestinaltrakts, Fisteln und Abszesse, gemeldet.

Infusionsbedingte Reaktionen

In den 6-monatigen kontrollierten Studien wurden unerwünschte Ereignisse, die in Zusammenhang mit der Infusion auftraten (die ausgewählten Ereignisse traten während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auf), bei 6,9 % der Patienten, die mit 8 mg/kg Tocilizumab plus DMARDs behandelt wurden und bei 5,1 % der Patienten, die mit Placebo plus DMARDs behandelt wurden, beobachtet. Die beobachteten Ereignisse, die während der Infusion auftraten, waren vor allem Episoden von Hypertonie; die Ereignisse, die innerhalb von 24 Stunden nach dem Ende der Infusion beobachtet wurden, waren Kopfschmerzen und Hautreaktionen (Exanthem, Urtikaria). Diese Ereignisse waren nicht behandlungslimitierend.

Die Anzahl der anaphylaktischen Reaktionen (die bei insgesamt 8/4.009 Patienten, 0,2 % auftraten) lag mit der 4-mg/kg-Dosierung mehrfach höher als mit der 8-mg/kg-Dosierung. Klinisch signifikante Überempfindlichkeitsreaktionen, die mit Tocilizumab verbunden waren und eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich machten, wurden bei insgesamt 56 von 4.009 Patienten (1,4 %) beobachtet, die während kontrollierter und offener klinischer Studien mit Tocilizumab behandelt wurden. Diese Reaktionen wurden normalerweise während der zweiten bis fünften Infusion von Tocilizumab

beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Nach der Markteinführung wurde während der Behandlung mit Tocilizumab über tödlich verlaufene anaphylaktische Reaktion berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

Insgesamt 2.876 Patienten wurden in den 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen auf Antikörper gegen Tocilizumab untersucht. Von den 46 Patienten (1,6 %), die Anti-Tocilizumab-Antikörper entwickelten, hatten 6 eine damit in Zusammenhang stehende medizinisch signifikante Überempfindlichkeitsreaktion, die bei 5 zum endgültigen Abbruch der Behandlung führte. Dreißig Patienten (1,1 %) entwickelten neutralisierende Antikörper.

Hämatologische Anomalien:

Neutrophile Granulozyten

In den 6-monatigen kontrollierten Studien kam es unter Behandlung mit 8 mg/kg Tocilizumab plus DMARDs bei 3,4 % der Patienten zu einem Rückgang der Anzahl der neutrophilen Granulozyten auf unter $1 \times 10^9/l$ verglichen mit $< 0,1 \%$ bei Patienten unter Placebo plus DMARDs. Bei circa der Hälfte der Patienten, bei denen sich eine ANC von $< 1 \times 10^9/l$ entwickelte, geschah dies während der ersten 8 Wochen nach Beginn der Behandlung. Ein Rückgang unter $0,5 \times 10^9/l$ wurde bei 0,3 % der Patienten, die Tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs erhielten, beobachtet. Infektionen mit gleichzeitig auftretender Neutropenie sind berichtet worden.

Während der doppelblinden, kontrollierten Phase und der Langzeitexposition blieben die Art und die Inzidenz der Verminderung neutrophiler Granulozyten vergleichbar mit jener, welche während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

Thrombozyten

In den 6-monatigen kontrollierten Studien kam es bei 1,7 % der Patienten, die Tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs erhielten, zu einem Rückgang der Thrombozytenanzahl unter $100 \times 10^3/\mu l$ verglichen mit $< 1 \%$ unter Placebo plus DMARDs. Diese Abnahme trat auf, ohne dass damit Blutungen verbunden waren.

Während der doppelblinden, kontrollierten Phase und der Langzeitexposition blieben die Art und die Inzidenz der Verminderung der Thrombozytenzahl vergleichbar mit jener, welche während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

Nach der Markteinführung gab es sehr seltene Berichte über Panzytopenie.

Erhöhungen der Lebertransaminasen

In den 6-monatigen kontrollierten Studien wurde bei 2,1 % der Patienten, die 8 mg/kg Tocilizumab erhielten, eine vorübergehende Erhöhung von ALAT/ASAT auf mehr als das 3-Fache des oberen Normalwertes ($> 3 \times \text{ULN}$) beobachtet, verglichen mit 4,9 % der Patienten unter MTX sowie bei 6,5 % der Patienten, die 8 mg/kg Tocilizumab plus DMARDs erhielten, verglichen mit 1,5 % der Patienten unter Placebo plus DMARDs.

Das Hinzufügen potenziell hepatotoxischer Arzneimittel (z. B. MTX) zu einer Monotherapie mit Tocilizumab führte zu einem häufigeren Auftreten dieser Erhöhungen. Erhöhungen von ALAT/ASAT auf $> 5 \times \text{ULN}$ wurden bei 0,7 % der Patienten unter Monotherapie mit Tocilizumab und 1,4 % der Patienten, die Tocilizumab plus DMARDs erhielten, beobachtet, wobei bei der Mehrzahl dieser Patienten die Behandlung mit Tocilizumab endgültig abgebrochen wurde. Während der doppelblinden, kontrollierten Phase betrug die Inzidenz von Werten des indirekten Bilirubins, die über dem oberen Normalwert lagen und die als routinemäßige Laborparameter gesammelt wurden, bei Patienten, die mit 8 mg/kg Tocilizumab + DMARD behandelt wurden, 6,2 %. Insgesamt kam es bei 5,8 % der Patienten zu einer Erhöhung des indirekten Bilirubins auf > 1 bis $2 \times \text{ULN}$ und bei 0,4 % zu einer Erhöhung auf $> 2 \times \text{ULN}$.

Während der doppelblinden, kontrollierten Phase und der Langzeitexposition blieben die Art und die Inzidenz der Erhöhung von ALAT/ASAT vergleichbar mit der, die während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

Lipidwerte

Während der kontrollierten sechsmonatigen Studien wurde häufig eine Erhöhung der Lipidwerte, wie Gesamtcholesterin, Triglyceride, LDL-Cholesterin und/oder HDL-Cholesterin, beobachtet. Bei den routinemäßigen Laboruntersuchungen wurden bei circa 24 % der Patienten, die in klinischen Studien RoActemra erhielten, anhaltende Erhöhungen des Gesamtcholesterins auf $\geq 6,2$ mmol/l beobachtet, wobei es bei 15 % zu einer anhaltenden Erhöhung des LDL auf $\geq 4,1$ mmol/l kam. Die Erhöhungen der Lipidwerte sprachen auf eine Behandlung mit Lipidsenkern an.

Während der doppelblinden, kontrollierten Phase und der Langzeitexposition blieben die Art und die Inzidenz der Erhöhung der Lipidwerte vergleichbar mit der, die während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

Maligne Erkrankungen

Die klinischen Daten sind nicht ausreichend, um die potenzielle Inzidenz von malignen Erkrankungen nach Exposition mit Tocilizumab zu beurteilen. Derzeit werden Untersuchungen zur Langzeitsicherheit durchgeführt.

Hautreaktionen

Nach der Markteinführung gab es seltene Berichte über Stevens-Johnson-Syndrom.

Patienten mit COVID-19

Die Untersuchungen zur Sicherheit der Anwendung von RoActemra bei COVID-19 basierten auf drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (Studien ML42528, WA42380 und WA42511). Insgesamt wurden in diesen Studien 974 Patienten mit RoActemra behandelt. Die Sammlung von Sicherheitsdaten aus RECOVERY war begrenzt und wird hier nicht dargestellt.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden als Ereignisse, die bei mindestens 3 % der mit RoActemra behandelten Patienten und häufiger als bei Patienten unter Placebo in der gepoolten, bezüglich der Sicherheit auswertbaren Population, in den klinischen Studien ML42528, WA42380 und WA42511 auftraten, bestätigt und sind in Tabelle 2 nach MedDRA-Systemorganklasse aufgelistet.

Tabelle 2: Liste der Nebenwirkungen¹ aus der gepoolten, bezüglich der Sicherheit auswertbaren Population, in den klinischen Studien zu RoActemra bei Patienten mit COVID-19²

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Harnwegsinfektion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, Schlaflosigkeit
Gefäßerkrankungen		Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation, Diarrhö, Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen		erhöhte Lebertransaminasen

¹ Patienten werden einmal pro Kategorie gezählt, unabhängig von der Anzahl der Nebenwirkungen.

² Einschließlich bestätigter Nebenwirkungen, die in den Studien WA42511, WA42380 und ML42528 berichtet wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In der gepoolten, bezüglich der Sicherheit auswertbaren Population aus den Studien ML42528,

WA42380 und WA42511 waren die Infektionsraten/schwerwiegenden Infektionsereignisse zwischen COVID-19-Patienten, die Tocilizumab (30,3 %/18,6 %, n = 974) *versus* Placebo erhielten (32,1 %/22,8 %, n = 483), ausgeglichen.

Das beobachtete Sicherheitsprofil in der zu Beginn der Behandlung mit systemischen Corticosteroiden behandelten Gruppe stimmte mit dem in Tabelle 2 dargestellten Sicherheitsprofil von Tocilizumab in der Gesamtpopulation überein. In dieser Subgruppe traten Infektionen bzw. schwerwiegende Infektionen bei 27,8 % bzw. 18,1 % der mit intravenösem Tocilizumab behandelten Patienten und bei 30,5 % bzw. 22,9 % der mit Placebo behandelten Patienten auf.

Laborwertveränderungen

Die Häufigkeit von Laborwertveränderungen war bei Patienten mit COVID-19, die eine oder zwei Dosen RoActemra i.v. erhielten, mit wenigen Ausnahmen, im Allgemeinen vergleichbar zu den Patienten, die in den randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit Placebo behandelt wurden. Verminderte Thrombozyten- und Neutrophilenzahlen sowie erhöhte ALAT- und ASAT-Werte traten bei Patienten, die RoActemra i.v. erhielten, häufiger als bei Placebo-Patienten auf (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Patienten mit sJIA oder pJIA

Das Sicherheitsprofil von Tocilizumab bei Kindern und Jugendlichen wird in den unten stehenden Abschnitten zu pJIA und sJIA zusammengefasst. Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei Patienten mit pJIA und sJIA vergleichbar mit denen, die bei Patienten mit RA beobachtet wurden, siehe Abschnitt 4.8.

Die Nebenwirkungen von pJIA- und sJIA-Patienten, die mit Tocilizumab behandelt wurden, sind in Tabelle 3 aufgelistet und werden nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung basiert auf folgender Vereinbarung: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) oder gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$).

Tabelle 3: Auflistung der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei Patienten mit sJIA oder pJIA auftraten, welche Tocilizumab als Monotherapie oder in Kombination mit MTX erhielten.

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Häufigkeit		
		Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
	Infektionen des oberen Respirationstrakts	pJIA, sJIA		
	Nasopharyngitis	pJIA, sJIA		
Erkrankungen des Nervensystems				
	Kopfschmerzen	pJIA	sJIA	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
	Übelkeit		pJIA	
	Diarrhoe		pJIA, sJIA	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
	Infusionsbedingte Reaktionen		pJIA ¹ , sJIA ²	
Untersuchungen				
	Erhöhung der Lebertransaminasen		pJIA	
	Rückgang der Anzahl der neutrophilen Granulozyten	sJIA	pJIA	
	Thrombozytenzahl vermindert		sJIA	pJIA
	Cholesterin erhöht		sJIA	pJIA

¹ Infusionsbedingte Reaktionen bei pJIA-Patienten beinhalteten unter anderem Kopfschmerzen, Übelkeit und Hypotonie

² Infusionsbedingte Reaktionen bei sJIA-Patienten beinhalteten unter anderem Exanthem, Urtikaria, Diarrhoe, epigastrische Beschwerden, Arthralgie und Kopfschmerzen

Patienten mit pJIA

Das Sicherheitsprofil von intravenös verabreichtem RoActemra bei der Behandlung der pJIA wurde bei 188 Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren untersucht. Die Patientenexposition lag insgesamt bei 184,4 Patientenjahren. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen bei pJIA-Patienten kann Tabelle 3 entnommen werden. Die Nebenwirkungen waren bei Patienten mit pJIA vergleichbar mit denen, die bei Patienten mit RA und sJIA beobachtet wurden, siehe Abschnitt 4.8. Im Vergleich zu erwachsenen RA-Patienten traten Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Übelkeit und Verringerung der Anzahl an Neutrophilen bei pJIA-Patienten häufiger auf. Erhöhte Cholesterinwerte wurden bei pJIA-Patienten im Vergleich zu erwachsenen RA-Patienten seltener berichtet.

Infektionen

In der gesamten mit Tocilizumab behandelten Population (all-exposure population) betrug die Anzahl der Infektionen 163,7 pro 100 Patientenjahren. Die am häufigsten beobachteten Ereignisse waren Nasopharyngitis und Infektionen der oberen Atemwege. Die Anzahl schwerwiegender Infektionen lag bei Patienten mit einem Gewicht von < 30 kg, die mit 10 mg/kg Tocilizumab behandelt wurden (12,2 pro 100 Patientenjahren), numerisch höher als bei Patienten mit einem Gewicht von ≥ 30 kg, die mit 8 mg/kg Tocilizumab behandelt wurden (4,0 pro 100 Patientenjahren). Die Inzidenz von Infektionen, die zu Dosisunterbrechungen führten, lag ebenfalls bei Patienten mit einem Gewicht von < 30 kg, die mit 10 mg/kg Tocilizumab behandelt wurden (21,4 %), numerisch höher als bei Patienten mit einem Gewicht von ≥ 30 kg, die mit 8 mg/kg Tocilizumab behandelt wurden (7,6 %).

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei Patienten mit pJIA werden infusionsbedingte Reaktionen definiert als Ereignisse, die während oder innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion auftreten. In der gesamten mit Tocilizumab behandelten Population traten bei 11 Patienten (5,9 %) infusionsbedingte Reaktionen während der

Infusion und bei 38 Patienten (20,2 %) innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auf. Die häufigsten Ereignisse, die während der Infusion auftraten, waren Kopfschmerzen, Übelkeit und Hypotonie und diejenigen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftraten, waren Schwindel und Hypotonie. Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen, die während oder innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion auftraten, vergleichbar zu den bei RA- oder sJIA-Patienten beobachteten, siehe Abschnitt 4.8.

Es wurden keine klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktionen, die mit Tocilizumab verbunden waren und eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich machten, beobachtet.

Immunogenität

Ein Patient in der Gruppe 10 mg/kg < 30 kg entwickelte positive Antikörper gegen Tocilizumab, ohne dass es zu einer Überempfindlichkeitsreaktion kam, und beendete die Studie daraufhin.

Neutrophile Granulozyten

Während routinemäßiger Laboruntersuchungen wurde in der mit Tocilizumab behandelten Population bei 3,7 % der Patienten eine Verringerung der neutrophilen Granulozyten auf unter $1 \times 10^9/l$ beobachtet.

Thrombozyten

Während routinemäßiger Laboruntersuchungen sank in der mit Tocilizumab behandelten Population bei 1 % der Patienten die Thrombozytenzahl auf $\leq 50 \times 10^3/\mu l$, ohne dass damit in Zusammenhang stehende Blutungen auftraten.

Erhöhung der Lebertransaminasen

Während routinemäßiger Laboruntersuchungen traten in der mit Tocilizumab behandelten Population bei 3,7 % der Patienten Erhöhungen der ALAT auf $\geq 3 \times \text{ULN}$ und bei < 1 % der Patienten Erhöhungen der ASAT auf $\geq 3 \times \text{ULN}$ auf.

Lipidwerte

Während routinemäßiger Laboruntersuchungen in Studie WA19977 mit intravenös verabreichtem RoActemra trat nach Baseline bei 3,4 % der Patienten eine Erhöhung des LDL-Cholesterinwertes auf $\geq 130 \text{ mg/dl}$ und bei 10,4 % der Patienten eine Erhöhung des Gesamtcholesterinwertes auf $\geq 200 \text{ mg/dl}$ auf, jeweils zu jedem Zeitpunkt der Studienbehandlung.

Patienten mit sJIA

Das Sicherheitsprofil von intravenös verabreichtem RoActemra bei der Behandlung der sJIA wurde bei 112 Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren untersucht. In der 12-wöchigen, doppelblinden, kontrollierten Phase erhielten 75 Patienten eine Behandlung mit RoActemra (8 mg/kg oder 12 mg/kg, je nach Körpergewicht). Nach 12 Wochen oder zum Zeitpunkt der Umstellung auf Tocilizumab, die aufgrund einer Verschlimmerung der Erkrankung notwendig war, wurden Patienten in der offenen Verlängerungsphase behandelt.

Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei Patienten mit sJIA vergleichbar mit denen, die bei Patienten mit RA beobachtet wurden, siehe Abschnitt 4.8. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patienten mit sJIA kann Tabelle 3 entnommen werden. Im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit RA traten Nasopharyngitis, Verringerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten, Erhöhung der Lebertransaminasen und Diarrhoe bei Patienten mit sJIA häufiger auf. Erhöhte Cholesterinwerte wurden bei Patienten mit sJIA im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit RA seltener berichtet.

Infektionen

In der 12-wöchigen kontrollierten Phase lag die Anzahl aller Infektionen in der Gruppe mit intravenös verabreichtem RoActemra bei 344,7 pro 100 Patientenjahren und bei 287,0 pro 100 Patientenjahren in der Placebo-Gruppe. In der laufenden offenen Verlängerungsphase (Teil II), blieb die Gesamtrate der Infektionen vergleichbar bei 306,6 pro 100 Patientenjahren.

In der 12-wöchigen kontrollierten Phase lag die Anzahl der schwerwiegenden Infektionen in der RoActemra Gruppe bei 11,5 pro 100 Patientenjahren. In der offenen Verlängerungsphase blieb die Gesamtrate schwerwiegender Infektionen nach einem Jahr stabil bei 11,3 pro 100 Patientenjahren. Die berichteten schwerwiegenden Infektionen waren vergleichbar mit den bei Patienten mit RA beobachteten, aber zusätzlich traten noch Windpocken und Otitis media auf.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen werden definiert als Ereignisse, die während oder innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion auftreten. In der 12-wöchigen kontrollierten Phase traten bei 4 % der Patienten aus der Tocilizumab-Gruppe während der Infusion Ereignisse auf. Ein Ereignis (Angioödem) wurde als schwerwiegend und lebensbedrohlich eingestuft und der Patient wurde von der Behandlung in der Studie ausgeschlossen.

In der 12-wöchigen kontrollierten Phase kam es bei 16 % der Patienten in der Tocilizumab-Gruppe und 5,4 % der Patienten in der Placebo-Gruppe innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion zu einem Ereignis. In der Tocilizumab-Gruppe traten unter anderem Ereignisse wie Exanthem, Urtikaria, Diarrhoe, epigastrische Beschwerden, Arthralgie und Kopfschmerzen auf. Eines dieser Ereignisse, die Urtikaria, wurde als schwerwiegend eingestuft.

Klinisch signifikante Überempfindlichkeitsreaktionen, die mit Tocilizumab verbunden waren und eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich machten, wurden bei 1 von 112 Patienten (< 1 %) beobachtet, die während der kontrollierten und bis zur und während der offenen klinischen Studie mit Tocilizumab behandelt wurden.

Immunogenität

Alle 112 Patienten wurden zu Beginn der Behandlung auf Antikörper gegen Tocilizumab untersucht. Zwei Patienten entwickelten Anti-Tocilizumab-Antikörper und bei einem dieser Patienten kam es zu einer Überempfindlichkeitsreaktion, die zum Ausschluss aus der Studie führte. Die Häufigkeit der Bildung von Anti-Tocilizumab-Antikörpern kann aufgrund einer Interferenz von Tocilizumab mit dem Nachweisverfahren und der bei Kindern, im Vergleich zu Erwachsenen, beobachteten höheren Arzneimittelkonzentration unterschätzt werden.

Neutrophile Granulozyten

Während routinemäßiger Laboruntersuchungen sank in der 12-wöchigen kontrollierten Phase bei 7 % der Patienten in der Tocilizumab-Gruppe die Anzahl neutrophiler Granulozyten auf unter $1 \times 10^9/l$. In der Placebo-Gruppe sank die Anzahl nicht.

In der offenen Verlängerungsphase kam es bei 15 % der Patienten in der Tocilizumab-Gruppe zu einer Verringerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten auf unter $1 \times 10^9/l$.

Thrombozyten

Während routinemäßiger Laboruntersuchungen sank in der 12-wöchigen kontrollierten Phase bei 3 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und bei 1 % der Patienten in der Tocilizumab-Gruppe die Thrombozytenzahl auf $\leq 100 \times 10^3/\mu l$.

In der offenen Verlängerungsphase kam es bei 3 % der Patienten in der Tocilizumab-Gruppe zu einer Verringerung der Thrombozytenzahl auf unter $100 \times 10^3/\mu l$, ohne dass damit in Zusammenhang stehende Blutungen auftraten.

Erhöhung der Lebertransaminasen

Während routinemäßiger Laboruntersuchungen traten in der 12-wöchigen kontrollierten Phase bei 5 % der Patienten in der Tocilizumab-Gruppe Erhöhungen der ALAT und bei 3 % der Patienten Erhöhungen der ASAT auf $\geq 3 \times \text{ULN}$ auf. In der Placebo-Gruppe kam es zu keiner Erhöhung.

In der offenen Verlängerungsphase kam es bei 12 % der Patienten in der Tocilizumab-Gruppe zu einer Erhöhung der ALAT und bei 4 % zu einer Erhöhung der ASAT auf $\geq 3 \times \text{ULN}$.

Immunglobulin G

Die IgG-Spiegel fallen während der Behandlung ab. Bei 15 Patienten kam es zu einem gewissen Zeitpunkt während der Studie zu einem Rückgang auf den unteren Normalwert.

Lipidwerte

Während routinemäßiger Laboruntersuchungen trat in der 12-wöchigen kontrollierten Phase (Studie WA18221) nach Baseline bei 13,4 % der Patienten eine Erhöhung des LDL-Cholesterinwertes auf ≥ 130 mg/dl und bei 33,3 % der Patienten eine Erhöhung des Gesamtcholesterinwertes auf ≥ 200 mg/dl auf, jeweils zu jedem Zeitpunkt der Studienbehandlung.

In der offenen Verlängerungsphase (Studie WA18221) trat nach Baseline bei 13,2 % der Patienten eine Erhöhung des LDL-Cholesterinwertes auf ≥ 130 mg/dl und bei 27,7 % der Patienten eine Erhöhung des Gesamtcholesterinwertes auf ≥ 200 mg/dl auf, jeweils zu jedem Zeitpunkt der Studienbehandlung.

Patienten mit CRS

Die Sicherheit von Tocilizumab bei CRS wurde in einer retrospektiven Analyse von Daten klinischer Prüfungen beurteilt, in denen 51 Patienten intravenös mit Tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg bei Patienten, die weniger als 30 kg wiegen) zusammen mit oder ohne zusätzliche hochdosierte Corticosteroide wegen schwerem oder lebensbedrohlichem CAR-T-Zell-induziertem CRS behandelt wurden. Im Mittel wurde 1 Dosis Tocilizumab (Bereich 1 – 4 Dosen) verabreicht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur limitierte Daten zu Überdosierungen mit RoActemra vor. Ein Fall einer versehentlichen Überdosierung wurde bei einer Patientin mit multiplem Myelom beobachtet, die eine einmalige Dosis von 40 mg/kg erhielt. Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Bei gesunden Freiwilligen, die Dosen von bis zu 28 mg/kg erhielten, wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet, wenngleich dosislimitierende Neutropenie beobachtet wurde.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurde kein Fall von Überdosierung beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren; ATC-Code: L04AC07.

Wirkmechanismus

Tocilizumab bindet spezifisch sowohl an lösliche als auch an membrangebundene IL-6-Rezeptoren (sIL-6R und mIL-6R). Es wurde gezeigt, dass Tocilizumab die sIL-6R- und mIL-6R-vermittelte Signaltransduktion inhibiert. IL-6 ist ein pleiotropes, proinflammatorisches Zytokin, das von einer Vielzahl verschiedener Zelltypen, wie T- und B-Zellen, Monozyten und Fibroblasten, produziert wird. IL-6 ist an verschiedenen physiologischen Prozessen, wie der T-Zell-Aktivierung, Induktion der Sekretion von Immunglobulinen, Induktion der Synthese von hepatischen Akut-Phase-Proteinen und Stimulation der Hämatopoese, beteiligt. IL-6 wird mit der Entstehung von Krankheiten in Verbindung gebracht, einschließlich entzündlicher Erkrankungen, Osteoporose und Neoplasien.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Prüfungen mit Tocilizumab bei Patienten mit RA wurde eine rasche Abnahme des CRP, der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), des Serum-Amyloid-Proteins A (SAA) und des Fibrinogens beobachtet. Entsprechend der Wirkung auf die Akut-Phase-Reaktanten wurde eine Reduktion der Thrombozytenanzahl, die innerhalb der normalen Grenzen lag, mit Tocilizumab in Verbindung gebracht. Aufgrund der durch Tocilizumab induzierten verminderten Wirkung von IL-6 auf die Hepcidin-Produktion, die zu einer erhöhten Verfügbarkeit von Eisen führt, wurde ein Anstieg der Hämoglobinwerte beobachtet. Bei den mit Tocilizumab behandelten Patienten zeigte sich bereits nach 2 Wochen ein Rückgang der CRP-Werte auf Werte innerhalb des Normalbereichs, der während der Behandlung andauerte.

Bei gesunden Freiwilligen, denen 2 mg/kg bis 28 mg/kg Tocilizumab verabreicht wurden, fiel die absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten 3 bis 5 Tage nach der Verabreichung auf den niedrigsten Wert ab. Danach stieg die Anzahl neutrophiler Granulozyten dosisabhängig wieder auf den Ausgangswert an. Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigten nach Verabreichung von Tocilizumab ein ähnliches Verhalten hinsichtlich der Anzahl neutrophiler Granulozyten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei COVID-19-Patienten, die mit einer Dosis Tocilizumab 8 mg/kg intravenös behandelt wurden, wurde bereits an Tag 7 ein Rückgang der CRP-Werte auf Werte innerhalb des Normalbereichs beobachtet.

Patienten mit RA

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Tocilizumab in Hinblick auf eine Linderung von Anzeichen und Symptomen einer RA wurde in fünf randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studien untersucht. In die Studien I – V wurden Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit aktiver RA eingeschlossen, die auf der Basis der Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) diagnostiziert wurden und die zum Zeitpunkt des Einschlusses mindestens acht druckschmerzempfindliche und sechs geschwollene Gelenke aufwiesen.

In Studie I wurde Tocilizumab alle vier Wochen intravenös als Monotherapie verabreicht. In den Studien II, III und V wurde Tocilizumab intravenös alle vier Wochen in Kombination mit MTX vs. Placebo und MTX verabreicht. In Studie IV wurde Tocilizumab intravenös alle 4 Wochen in Kombination mit anderen DMARDs vs. Placebo und andere DMARDs verabreicht. Der primäre Endpunkt für jede dieser fünf Studien war der Anteil der Patienten, die in Woche 24 ein ACR-20-Ansprechen erreichten.

In der Studie I wurden 673 Patienten untersucht, die während 6 Monaten vor der Randomisierung nicht mit MTX behandelt worden waren und die eine vorangegangene Behandlung mit MTX nicht aufgrund klinisch bedeutender toxischer Wirkungen oder mangelndem Ansprechen abgebrochen hatten. Die Mehrzahl der Patienten (67 %) war MTX-naiv. Tocilizumab wurde in Dosen von 8 mg/kg alle vier Wochen als Monotherapie verabreicht. Die Vergleichsgruppe erhielt wöchentlich MTX (dosistitriert von 7,5 mg bis zu einem Maximum von 20 mg wöchentlich, über einen Zeitraum von acht Wochen).

In Studie II, einer 2-Jahresstudie mit geplanten Analysen in Woche 24, Woche 52 und Woche 104, wurden 1.196 Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen auf MTX hatten, untersucht. Tocilizumab in Dosen von 4 mg/kg oder 8 mg/kg oder Placebo wurden während 52 Wochen alle vier Wochen als verblindete Therapie in Kombination mit einer stabilen MTX-Dosis (10 mg – 25 mg wöchentlich) verabreicht. Nach Woche 52 konnten alle Patienten eine unverblindete Behandlung mit 8 mg/kg Tocilizumab erhalten. Von jenen Patienten, die die Studie beendeten und die ursprünglich in die Placebo + MTX-Gruppe randomisiert worden waren, erhielten 86 % im Jahr 2 unverblindet 8 mg/kg Tocilizumab. Der primäre Endpunkt in Woche 24 war der Anteil von Patienten, die die Kriterien eines ACR-20-Ansprechens erfüllten. Zusätzliche primäre Endpunkte waren die Prävention von Gelenkschädigungen und die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit in Woche 52 und

Woche 104.

In Studie III wurden 623 Patienten untersucht, die ein unzureichendes klinisches Ansprechen auf MTX hatten. Dosen von 4 mg/kg oder 8 mg/kg Tocilizumab oder Placebo wurden alle 4 Wochen in Kombination mit einer stabilen MTX-Dosis (10 mg bis 25 mg wöchentlich) verabreicht.

In Studie IV wurden 1.220 Patienten untersucht, die ein unzureichendes Ansprechen auf ihre bestehende Rheumatherapie mit einem oder mehreren DMARDs hatten. Dosen von 8 mg/kg Tocilizumab oder Placebo wurden alle vier Wochen in Kombination mit einer stabilen Therapie mit DMARDs verabreicht.

In Studie V wurden 499 Patienten untersucht, die ein unzureichendes klinisches Ansprechen auf eine oder mehrere Behandlungen mit TNF-Inhibitoren hatten oder diese nicht vertragen haben. Die Therapie mit dem TNF-Inhibitor wurde vor der Randomisierung abgesetzt. Dosen von 4 mg/kg oder 8 mg/kg Tocilizumab oder Placebo wurden alle vier Wochen in Kombination mit einer stabilen MTX-Dosis (10 mg bis 25 mg wöchentlich) verabreicht.

Klinisches Ansprechen

In allen Studien hatten Patienten, die mit 8 mg/kg Tocilizumab behandelt wurden, nach 6 Monaten ein statistisch signifikant höheres ACR 20-, -50-, -70-Ansprechen im Vergleich zu denen in den Kontrollgruppen (Tabelle 4). In Studie I wurde die Überlegenheit von 8 mg/kg Tocilizumab gegenüber der aktiven Vergleichssubstanz MTX bestätigt.

Unabhängig vom Status des Rheumafaktors, dem Alter, dem Geschlecht, der Rasse, der Anzahl der vorangegangenen Behandlungen oder dem Status der Erkrankung war der Behandlungserfolg bei den Patienten vergleichbar. Die Zeit bis zum Eintreten einer Wirkung war kurz (nur 2 Wochen) und das Ausmaß des Ansprechens nahm während der Dauer der Behandlung weiter zu. Fortgesetztes, dauerhaftes Ansprechen wurde während mehr als 3 Jahren in den offenen Verlängerungsstudien I - V gesehen.

Bei Patienten, die mit 8 mg/kg Tocilizumab behandelt wurden, wurden im Vergleich zu Patienten, die Placebo plus MTX oder andere DMARDs erhielten, in allen Studien signifikante Verbesserungen aller einzelnen Komponenten des ACR-Ansprechens gesehen: der Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, der allgemeinen Beurteilung durch den Patienten und den Arzt, dem Ausmaß körperlicher Funktionseinschränkungen anhand des Index-Scores, der Schmerzbeurteilung und dem CRP.

Die Patienten in den Studien I – V hatten zu Beginn der Behandlung einen mittleren Disease Activity Score (DAS28) um 6,5 – 6,8. Bei den Patienten, die mit Tocilizumab behandelt wurden, wurden signifikante Reduktionen von 3,1 – 3,4 des zu Beginn der Behandlung bestimmten DAS28 (durchschnittliche Verbesserung) beobachtet, verglichen mit denen bei den Patienten in der Kontrollgruppe (1,3 - 2,1). Der Anteil der Patienten, die in Woche 24 eine DAS28-Remission (DAS28 < 2,6) erreichten, war bei den Patienten, die Tocilizumab erhielten, signifikant höher (28 % - 34 %), verglichen mit 1 % – 12 % der Patienten in der Kontrollgruppe. In Studie II erreichten 65 % der Patienten in Woche 104 einen DAS28 von < 2,6 verglichen mit 48 % der Patienten in Woche 52 und 33 % der Patienten in Woche 24.

In den zusammengefassten Daten aus den Studien II, III und IV lag der Anteil der Patienten, die ein ACR 20, 50 und 70 Ansprechen erreichten, in der Gruppe, die mit 8 mg/kg Tocilizumab plus DMARD behandelt wurde, signifikant höher (59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, 18 % vs. 11 %) als bei der, die mit 4 mg/kg Tocilizumab plus DMARD behandelt wurde ($p < 0,03$). Der Anteil der Patienten, die eine DAS28-Remission (DAS28 < 2,6) erreichten, lag bei Patienten, die Tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD erhielten, ebenso signifikant höher (31 % vs. 16 %) als bei Patienten, die Tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD erhielten ($p < 0,0001$).

Tabelle 4: ACR-Ansprechen in kontrollierten Studien mit Placebo/MTX/DMARD (% Patienten)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Methotrexat

PBO - Placebo

DMARD - Disease modifying anti-rheumatic drug

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

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

Bedeutendes klinisches Ansprechen

2 Jahre nach der Behandlung mit Tocilizumab plus MTX erreichten 14 % der Patienten ein bedeutendes klinisches Ansprechen (Erhaltung eines ACR-70-Ansprechens für 24 Wochen oder länger).

Radiologisches Ansprechen

In Studie II wurde die Verhinderung von Gelenkschädigungen bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX radiologisch bewertet und anhand der Veränderung des modifizierten Sharp Scores und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung dargestellt. Die Verhinderung der Gelenkstrukturschäden wurde bei Patienten, die Tocilizumab erhielten, im Vergleich zur Kontrollgruppe durch eine signifikant geringere radiologische Progression nachgewiesen (Tabelle 5).

In der offenen Verlängerung der Studie II wurde die Hemmung der Progression struktureller Gelenkschäden bei Patienten, die Tocilizumab plus MTX erhielten, während des 2. Behandlungsjahres aufrechterhalten. Verglichen mit dem Ausgangswert war der Mittelwert der Veränderung in Woche 104 gemäß Gesamt-Sharp-Genant-Score signifikant geringer bei Patienten, die 8 mg/kg Tocilizumab plus MTX erhalten hatten ($p < 0,0001$), als bei Patienten, die in die Placebo plus MTX-Gruppe randomisiert worden waren.

Tabelle 5: Mittelwerte der radiologischen Veränderungen während 52 Wochen in Studie II

	PBO + MTX (+ TCZ ab Woche 24) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Gesamt-Sharp-Genant-Score	1,13	0,29*
Erosion Score	0,71	0,17*
JSN Score	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Methotrexat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Gelenkspaltverengung (JSN = joint space narrowing)

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

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

Nach einem Jahr Behandlung mit Tocilizumab plus MTX hatten 85 % der Patienten (n = 348) keine Progression der strukturellen Gelenkschäden, definiert durch eine Veränderung des Gesamt-Sharp-Scores von null oder weniger, verglichen mit 67 % der Patienten, die mit Placebo plus MTX behandelt wurden (n = 290) ($p \leq 0,001$). Dies blieb während der folgenden 2 Behandlungsjahre vergleichbar (83 %; n = 353). Bei 93 % (n = 271) der Patienten kam es zwischen Woche 52 und Woche 104 zu keiner Progression.

Gesundheitsbezogene Ergebnisse und Lebensqualität

Patienten, die mit Tocilizumab behandelt wurden, zeigten eine Verbesserung bei den durch die Patienten berichteten Ergebnissen (Health Assessment Questionnaire Disability Index [HAQ-DI], Short Form-36 und Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fragebogen). Bei Patienten, die mit RoActemra behandelt wurden, wurden im Vergleich zu Patienten, die mit DMARDs behandelt wurden, statistisch signifikante Verbesserungen in Bezug auf den HAQ-DI Score beobachtet. Während der offenen Phase der Studie II blieb die Verbesserung der körperlichen Funktion bis zu 2 Jahre erhalten. In Woche 52 lag der Mittelwert der Veränderung im HAQ-DI in der Gruppe, die 8 mg/kg Tocilizumab plus MTX erhalten hatte, bei -0,58 verglichen mit -0,39 in der Gruppe, die Placebo plus MTX erhalten hatte. Der Mittelwert der Veränderung im HAQ-DI dauerte in Woche 104 in der Gruppe, die 8 mg/kg Tocilizumab plus MTX erhalten hatte, an (-0,61).

Hämoglobinwerte

Verglichen mit DMARDs wurde mit Tocilizumab in Woche 24 eine statistisch signifikante ($p < 0,0001$) Verbesserung der Hämoglobinwerte beobachtet. Die mittleren Hämoglobinwerte stiegen bis Woche 2 an und blieben dann bis Woche 24 auf einem normalen Niveau.

Tocilizumab versus Adalimumab in der Monotherapie

Bei der Studie VI (WA19924) handelt es sich um eine 24-wöchige doppelblinde Studie zum Vergleich einer Tocilizumab-Monotherapie mit einer Adalimumab-Monotherapie, in der 326 Patienten mit RA, bei denen eine MTX-Unverträglichkeit vorlag oder eine fortgeführte Behandlung mit MTX als unangemessen erschien (einschließlich Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX), bewertet wurden. Patienten im Tocilizumab-Arm erhielten eine intravenöse Tocilizumab-Infusion (8 mg/kg) alle 4 Wochen (q4w) und eine subkutane Placebo-Injektion alle 2 Wochen (q2w). Patienten im Adalimumab-Arm erhielten eine subkutane Adalimumab-Injektion (40 mg) q2w und eine intravenöse Placebo-Infusion q4w.

Eine statistisch signifikante Überlegenheit wurde zugunsten des Behandlungseffekts von Tocilizumab im Vergleich zu Adalimumab im Hinblick auf die Kontrolle der Krankheitsaktivität, ab Baseline bis Woche 24, für den primären Endpunkt der Veränderung des DAS28 und auch für alle sekundären Endpunkte (siehe Tabelle 6) beobachtet.

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse für Studie VI (WA19924)

	ADA + Placebo (i.v.) n = 162	TCZ + Placebo (s.c.) n = 163	p-Wert ^(a)
Primärer Endpunkt – Mittlere Veränderung ab Baseline in Woche 24			
DAS28 (bereinigter Mittelwert)	-1,8	-3,3	
Unterschied im bereinigten Mittelwert (95-%-KI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Sekundäre Endpunkte – Anteil der Patienten mit Ansprechen in Woche 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 Ansprechen, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 Ansprechen, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 Ansprechen, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p-Wert ist adjustiert in Bezug auf Region und Dauer der RA für alle Endpunkte und zusätzlich für den Baseline-Wert aller stetigen Endpunkte.

^b Patienten mit fehlenden Daten wurden als Therapie-Versager (non-responder) gewertet. Multiplizität unter Anwendung der Bonferroni-Holm-Methode kontrolliert

Das gesamte klinische Nebenwirkungsprofil von Tocilizumab und Adalimumab war ähnlich. Der Anteil an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Tocilizumab 11,7 % vs. Adalimumab 9,9 %). Die Arten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Tocilizumab-Arm entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Tocilizumab, und unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden mit einer ähnlichen Häufigkeit im Vergleich zu Tabelle 1 berichtet. Eine höhere Inzidenz von Infektionen und parasitären Erkrankungen wurde im Tocilizumab-Arm (48 % vs. 42 %) berichtet, wobei kein Unterschied in der Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen (3,1 %) bestand. Beide Studienbehandlungen führten zu vergleichbaren Veränderungsmustern bei den Laborsicherheitsparametern (Verringerung der Anzahl der Neutrophilen und Thrombozyten, Erhöhung der ALAT, ASAT und Lipide). Das Ausmaß der Veränderung und die Häufigkeit starker Auffälligkeiten waren jedoch bei Tocilizumab höher als bei Adalimumab. Bei vier Patienten im Tocilizumab-Arm (2,5 %) und zwei Patienten im Adalimumab-Arm (1,2 %) trat ein Abfall der Neutrophilenzahl vom CTC-Grad 3 oder 4 auf. Bei elf Patienten im Tocilizumab-Arm (6,8 %) und fünf Patienten im Adalimumab-Arm (3,1 %) trat eine Erhöhung der ALAT vom CTC-Grad 2 oder höher auf. Der mittlere LDL-Anstieg ab Baseline lag bei Patienten im Tocilizumab-Arm bei 0,64 mmol/l (25 mg/dl) und bei Patienten im Adalimumab-Arm bei 0,19 mmol/l (7 mg/dl). Die Sicherheit, die im Tocilizumab-Arm beobachtet wurde, stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Tocilizumab überein, und es wurden keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet (siehe Tabelle 1).

MTX-naive Patienten mit früher RA

In Studie VII (WA19926), einer 2-Jahresstudie mit der geplanten primären Analyse in Woche 52, wurden 1.162 erwachsene MTX-naive Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver und früher RA (durchschnittliche Krankheitsdauer ≤ 6 Monate) untersucht. Ungefähr 20 % dieser Patienten hatten eine vorangegangene Behandlung mit anderen DMARDs als MTX erhalten. Diese Studie beurteilte die Wirksamkeit von 4 mg/kg oder 8 mg/kg Tocilizumab i.v. alle 4 Wochen in Kombination mit MTX, 8 mg/kg Tocilizumab i.v. als Monotherapie und MTX-Monotherapie im Hinblick auf eine Linderung der Anzeichen und Symptome sowie des Fortschreitens der strukturellen Gelenkschädigungen über 104 Wochen. Primärer Endpunkt dieser Studie war der Anteil an Patienten, die in Woche 24 eine DAS28-Remission ($\text{DAS28} < 2,6$) erreichten. In den Gruppen mit 8 mg/kg Tocilizumab plus MTX und Tocilizumab-Monotherapie erreichte ein signifikant höherer Anteil an Patienten den primären Endpunkt verglichen mit der Gruppe, die MTX als Monotherapie erhielt. Die Gruppe, die 8 mg/kg Tocilizumab plus MTX erhielt, zeigte zudem statistisch signifikante Ergebnisse hinsichtlich wichtiger sekundärer Endpunkte. Die Gruppe mit 8 mg/kg Tocilizumab als Monotherapie zeigte ein numerisch höheres Ansprechen bezüglich aller sekundären Endpunkte, einschließlich radiologischer Endpunkte, verglichen mit der Gruppe, die MTX als Monotherapie erhielt. In dieser Studie wurden auch die ACR/EULAR-Remission (Boolean und Index) als vordefinierte explorative Endpunkte analysiert, die eine höhere Ansprechrate in den Tocilizumab-Gruppen zeigten. Die Ergebnisse der Studie VII sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse für Studie VII (WA19926) bei MTX-naiven Patienten mit früher RA

		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
		Primärer Endpunkt			
DAS28-Remission					
	Woche 24	n (%) 130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
		Wichtige sekundäre Endpunkte			
DAS28-Remission					
	Woche 52	n (%) 142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
	Woche 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)
	Woche 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 (bereinigte mittlere Veränderung ab Baseline)					
	Woche 52	-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
		Radiologische Endpunkte (Mittelwerte der Veränderungen)			
	Woche 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
	Hemmung der radiologischen Progression n (%) (Veränderung des mTSS ab Baseline von ≤ 0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
		Explorative Endpunkte			
	Woche 24: ACR/EULAR Boolean Remission, n (%)	47 (18,4) ‡	38 (14,2)	43 (16,7) ‡	25 (10,0)
	ACR/EULAR Index Remission, n (%)	73 (28,5) ‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
	Woche 52: ACR/EULAR Boolean Remission, n (%)	59 (25,7) ‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	ACR/EULAR Index Remission, n (%)	83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modified Total Sharp Score

JSN - Joint space narrowing

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

‡ p-Wert < 0,05 vs. Placebo + MTX, aber der Endpunkt war explorativ (wurde nicht in die Hierarchie der statistischen Tests aufgenommen und deshalb auch nicht auf Multiplizität kontrolliert)

COVID-19

Klinische Wirksamkeit

RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy)-Studiengruppe: Studie bei hospitalisierten Erwachsenen mit diagnostizierter COVID-19

RECOVERY war eine große, randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Plattformstudie, die im Vereinigten Königreich durchgeführt wurde, um die Wirksamkeit und Sicherheit potenzieller Behandlungen bei hospitalisierten erwachsenen Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung zu bewerten. Alle geeigneten Patienten erhielten die Standardbehandlung und wurden einer ersten (Haupt-)Randomisierung unterzogen. Die für die Studie geeigneten Patienten wiesen eine klinisch

vermutete oder im Labor bestätigte SARS-CoV-2-Infektion auf und hatten keine medizinischen Kontraindikationen gegen eine der Behandlungen. Patienten mit klinischen Anzeichen einer fortschreitenden COVID-19-Infektion (definiert als Sauerstoffsättigung $< 92\%$ bei Raumluft oder unter Sauerstofftherapie und $\text{CRP} \geq 75 \text{ mg/l}$) qualifizierten sich für eine zweite Randomisierung, bei der sie entweder Tocilizumab i.v. oder der Standardbehandlung zugeteilt wurden.

Die Wirksamkeitsanalysen wurden in der Intent-to-treat-Population (ITT) durchgeführt, die 4.116 Patienten umfasste, von denen 2.022 randomisiert dem Arm „Tocilizumab + Standardbehandlung“ und 2.094 dem Arm „nur Standardbehandlung“ zugeteilt wurden. Die demografischen und krankheitsbezogenen Ausgangscharakteristika der ITT-Population waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 63,6 Jahre (Standardabweichung [SD] 13,6 Jahre). Die Mehrheit der Patienten war männlich (67 %) und Weiß (76 %). Der CRP-Wert lag im Median (Bereich) bei 143 mg/l (75 - 982 mg/l).

Zu Beginn der Studie erhielten 0,2 % ($n = 9$) der Patienten keinen zusätzlichen Sauerstoff, 45 % der Patienten benötigten Sauerstoff mit geringem Durchfluss, 41 % der Patienten eine nicht-invasive Beatmung oder Sauerstoff mit hohem Durchfluss und 14 % der Patienten eine invasive maschinelle Beatmung. 82 % der Patienten erhielten systemische Corticosteroide (definiert als Patienten, die entweder vor oder zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Behandlung mit systemischen Corticosteroiden begonnen haben). Die häufigsten Begleiterkrankungen waren Diabetes (28,4 %), Herzerkrankungen (22,6 %) und chronische Lungenerkrankungen (23,3 %).

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Tod bis Tag 28. Die Hazard Ratio für den Vergleich zwischen dem Arm mit Tocilizumab + Standardbehandlung und dem Arm mit Standardbehandlung allein betrug 0,85 (95%-KI: 0,76 bis 0,94), ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p = 0,0028$). Die Wahrscheinlichkeit, bis Tag 28 zu sterben, wurde in der Tocilizumab-Gruppe auf 30,7 % und in der Gruppe mit Standardbehandlung allein auf 34,9 % geschätzt. Die Risikodifferenz wurde auf -4,1 % (95%-KI: -7,0 % bis -1,3 %) geschätzt, was mit der Primäranalyse übereinstimmt. Die Hazard Ratio für die vordefinierte Subgruppe der Patienten, die zu Behandlungsbeginn systemische Corticosteroide erhielten, betrug 0,79 (95%-KI: 0,70 bis 0,89), und für die vordefinierte Subgruppe, die zu Behandlungsbeginn keine systemischen Corticosteroide erhielt, 1,16 (95%-KI: 0,91 bis 1,48).

Die mediane Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus betrug im Arm mit Tocilizumab + Standardbehandlung 19 Tage und im Arm mit Standardbehandlung allein > 28 Tage (Hazard Ratio [95%-KI] = 1,22 [1,12 bis 1,33]).

Bei den Patienten, bei denen zu Studienbeginn keine invasive maschinelle Beatmung erforderlich war, lag der Anteil der Patienten, die bis Tag 28 maschinell beatmet werden mussten oder verstarben, in der Gruppe mit Tocilizumab + Standardbehandlung bei 35 % (619/1.754) und in der Gruppe mit Standardbehandlung allein bei 42 % (754/1.800) (Risikoverhältnis [95%-KI] = 0,84, [0,77 bis 0,92] $p < 0,0001$).

Kinder und Jugendliche

Patienten mit sJIA

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Tocilizumab bei der Behandlung der aktiven sJIA wurde in einer 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 2-armigen Parallelgruppenstudie untersucht. Die Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, hatten eine Gesamterkrankungsdauer von mindestens 6 Monaten mit aktivem Krankheitsgeschehen, waren aber nicht in einer Phase eines akuten Flares, der eine Corticosteroid-Dosis von mehr als 0,5 mg/kg Prednison oder einem Äquivalent erfordert hätte. Die Wirksamkeit in Bezug auf die Behandlung eines Makrophagenaktivierungssyndroms wurde nicht untersucht.

Patienten (mit oder ohne Behandlung mit Methotrexat) wurden nach einem Randomisierungsschema im Verhältnis 2:1 entweder der Tocilizumab- oder der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt. 75 Patienten erhielten Tocilizumab als Infusion alle zwei Wochen entweder 8 mg/kg (Patienten mit $\geq 30 \text{ kg}$ Körpergewicht) oder 12 mg/kg (Patienten mit $< 30 \text{ kg}$ Körpergewicht) und 37 Patienten

wurden der Placebo-Gruppe zugeteilt und erhielten Placebo als Infusion alle zwei Wochen. Das Ausschleichen einer Corticosteroid-Therapie war ab Woche 6 bei Patienten erlaubt, die ein JIA ACR-70-Ansprechen erreicht hatten. Nach 12 Wochen oder bei Abbruch aufgrund einer Verschlimmerung der Erkrankung wurden Patienten in der offenen Phase mit gewichtsbezogenen Dosen behandelt.

Klinisches Ansprechen

Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit einer mindestens 30%igen Verbesserung der JIA ACR Core-Set-Kriterien (JIA ACR-30-Ansprechen) in Woche 12 ohne Auftreten von Fieber (keine Temperaturmessung von $\geq 37,5$ °C in den vorangegangenen 7 Tagen). 85 % (64/75) der Patienten, die mit Tocilizumab behandelt wurden, und 24,3 % (9/37) der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, erreichten diesen Endpunkt. Diese Prozentsätze zeigten einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,0001$).

Die Prozentsätze der Patienten, die ein JIA ACR-30-, -50-, -70- und -90-Ansprechen erreichten, sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: JIA ACR-Ansprechraten nach 12 Wochen (% Patienten)

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

¹ $p < 0,0001$, Tocilizumab vs. Placebo

Systemische Wirkungen

Von den mit Tocilizumab behandelten Patienten waren 85 %, die zu Beginn der Behandlung sJIA-bedingtes Fieber hatten, in Woche 12 fieberfrei (keine Temperaturmessung von $\geq 37,5$ °C in den vorangegangenen 14 Tagen), im Gegensatz zu 21 % der Placebo-Patienten ($p < 0,0001$).

Die bereinigte mittlere Veränderung des Schmerzempfindens auf der VAS war nach 12-wöchiger Behandlung mit Tocilizumab auf einer Skala von 0 - 100 um 41 Punkte verringert, im Vergleich zu einer Verringerung um 1 Punkt bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden ($p < 0,0001$).

Ausschleichen der Corticosteroid-Therapie

Bei Patienten, die ein JIA ACR-70-Ansprechen erreichten, konnte die Corticosteroid-Dosis reduziert werden. Siebzehn (24 %) Patienten aus der Tocilizumab-Gruppe versus einem (3 %) Patienten aus der Placebo-Gruppe konnten ihre Corticosteroid-Dosis um mindestens 20 % verringern, ohne dass nachfolgend, bis Woche 12, ein JIA ACR-30-Flare folgte oder systemische Symptome auftraten ($p = 0,028$). Das Ausschleichen der Corticosteroide wurde fortgesetzt und in Woche 44 waren bei 44 Patienten keine oralen Corticosteroide mehr notwendig und das JIA ACR-Ansprechen hielt an.

Gesundheitsbezogene Ergebnisse und Lebensqualität

In Woche 12 lag der Anteil der mit Tocilizumab behandelten Patienten, die eine minimale klinisch relevante Verbesserung des „Childhood Health Assessment Questionnaire - Disability Index“ (definiert als individueller Rückgang des Gesamtscores um $\geq 0,13$) zeigten, signifikant höher als bei mit Placebo behandelten Patienten: 77 % vs. 19 % ($p < 0,0001$).

Laborparameter

Fünfundzwanzig von fünfundsiebzig (67 %) der mit Tocilizumab behandelten Patienten hatten zu Studienbeginn einen Hämoglobinwert $< LLN$ (Lower Limit of Normal = unterer Normalwert). Bei vierzig (80 %) dieser Patienten waren die Hämoglobinwerte in Woche 12 auf die Normalwerte angestiegen, verglichen mit 2 von 29 (7 %) der mit Placebo behandelten Patienten mit einem Ausgangs-Hämoglobinwert $< LLN$ ($p < 0,0001$).

Patienten mit pJIA

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Tocilizumab wurde in einer dreiteiligen Studie WA19977 mit offener Verlängerungsphase bei Kindern mit aktiver pJIA untersucht. Teil I bestand aus einer 16-wöchigen aktiven Einleitungsphase der Tocilizumab-Behandlung (n = 188), gefolgt von Teil II, einer 24-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Absetz-Phase (n = 163), gefolgt von Teil III, einer 64-wöchigen, offenen Phase. In Teil I erhielten eingeschlossene Patienten ≥ 30 kg insgesamt 4 Dosen Tocilizumab, und zwar je 8 mg/kg i.v. alle vier Wochen. Patienten < 30 kg wurden mittels Randomisierung im Verhältnis 1:1 entweder Dosierungen zu 8 mg/kg oder 10 mg/kg i.v. für insgesamt 4 Dosen, verabreicht alle 4 Wochen, zugeteilt. Patienten, die Teil I der Studie abgeschlossen und mindestens ein JIA ACR-30-Ansprechen in Woche 16 im Vergleich zu Baseline erreicht hatten, waren zur Teilnahme an der verblindeten Absetz-Phase (Teil II) der Studie geeignet. In Teil II wurden die Patienten mittels Randomisierung entweder Tocilizumab (gleiche Dosis wie in Teil I) oder Placebo im Verhältnis 1:1 zugeteilt, stratifiziert nach gleichzeitiger Anwendung von MTX und Corticosteroiden. Jeder Patient in Teil II der Studie blieb bis Woche 40 oder bis er die JIA ACR-30-Flare-Kriterien erfüllte (relativ zu Woche 16) und sich für einen Escape zur Behandlung mit Tocilizumab (die gleiche Dosis wie in Teil I) qualifizierte.

Klinisches Ansprechen

Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit einem JIA ACR-30-Flare in Woche 40 im Vergleich zu Woche 16. Bei 48 % (48,1 %; 39/81) der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, kam es im Vergleich zu 25,6 % (21/82) der mit Tocilizumab behandelten Patienten zu einem Flare. Diese Anteile waren statistisch signifikant unterschiedlich ($p = 0,0024$).

Bei Beenden von Teil I lagen JIA ACR-30-/50-/70-/90-Ansprechen bei jeweils 89,4 %, 83,0 %, 62,2 % und 26,1 %.

Der Prozentsatz der Patienten, die während der Absetz-Phase (Teil II) in Woche 40 im Vergleich zu Baseline ein JIA ACR-30-/50-/70-Ansprechen hatten, ist in Tabelle 9 dargestellt. In dieser statistischen Analyse wurden Patienten, bei denen es während Teil II zu einem Flare kam (und zu einem Escape zu TCZ) oder Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben, als Patienten ohne Ansprechen klassifiziert. Eine zusätzliche Analyse des JIA ACR-Ansprechens, die beobachtete Daten aus Woche 40 unabhängig vom Flare-Status mit einbezog, zeigte, dass in Woche 40 95,1 % der Patienten, die eine kontinuierliche TCZ-Therapie erhielten, eine JIA ACR-30 oder höher erreicht hatten.

Tabelle 9: JIA ACR-Ansprechraten in Woche 40 im Vergleich zu Baseline (% Patienten)

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

* $p < 0,01$, Tocilizumab vs. Placebo

Die Anzahl aktiver Gelenke gegenüber dem Ausgangswert war bei Patienten, die Tocilizumab erhielten, im Vergleich zu Placebo signifikant verringert (bereinigte mittlere Veränderungen von -14,3 vs. -11,4; $p = 0,0435$). Die durch den Arzt beurteilte Krankheitsaktivität, gemessen auf einer Skala von 0 mm - 100 mm, zeigte bei Tocilizumab eine größere Reduktion der Krankheitsaktivität im Vergleich zu Placebo (bereinigte mittlere Veränderungen von -45,2 mm vs. -35,2 mm; $p = 0,0031$).

Die bereinigte mittlere Veränderung des Schmerzempfindens auf der visuellen Analogskala (VAS) war nach 40 Wochen Behandlung mit Tocilizumab auf einer Skala von 0 mm – 100 mm um 32,4 mm verringert, im Vergleich zu einer Verringerung um 22,3 mm bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (statistische Signifikanz; $p = 0,0076$).

Die ACR-Ansprechraten waren bei Patienten mit vorheriger Behandlung mit einem Biologikum numerisch niedriger, wie in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Anzahl und Anteil an Patienten mit einem JIA ACR-30-Flare und Anteil an Patienten mit JIA ACR-30-/50-/70-/90-Ansprechen in Woche 40, aufgeteilt nach vorheriger Behandlung mit Biologika (ITT Population – Teil II der Studie)

Behandlung mit Biologika	Placebo		Gesamt TCZ	
	Ja (n = 23)	Nein (n = 58)	Ja (n = 27)	Nein (n = 55)
JIA ACR-30-Flare	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR-30-Ansprechen	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ACR-50-Ansprechen	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR-70-Ansprechen	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR-90-Ansprechen	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Patienten, die Tocilizumab erhielten, hatten weniger ACR-30-Flares und höhere ACR-Gesamtansprechraten im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten, unabhängig von einer Behandlung mit Biologika in der Vorgeschichte.

CRS

Die Wirksamkeit von RoActemra zur Behandlung eines CRS wurde in einer retrospektiven Analyse klinischer Daten von Studien zu CAR-T-Zell-Therapien (Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel) zur Behandlung hämatologischer Malignitäten bewertet. Auswertbare Patienten wurden aufgrund eines schweren oder lebensbedrohlichen CRS mit Tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg bei Patienten, die weniger als 30 kg wiegen), zusammen mit oder ohne zusätzliche hochdosierte Corticosteroide, behandelt. Nur die erste Episode des CRS wurde in die Analyse eingeschlossen. Die Wirksamkeitspopulation der Kohorte mit Tisagenlecleucel schloss 28 Männer und 23 Frauen (insgesamt 51 Patienten) mit einem mittleren Alter von 17 Jahren (Bereich, 3 – 68 Jahre) ein. Die mediane Dauer ab Auftreten des CRS bis zur ersten Dosis Tocilizumab betrug 3 Tage (Bereich, 0 – 18 Tage). Der Rückgang des CRS war definiert als fieberfrei und keine Anwendung von Vasopressoren über eine Dauer von mindestens 24 Stunden. Patienten wurden als mit Ansprechen definiert, wenn das CRS innerhalb von 14 Tagen nach der ersten Dosis Tocilizumab zurückging, wenn nicht mehr als 2 Dosen RoActemra notwendig waren und für die Behandlung keine weiteren Arzneimittel außer RoActemra und Corticosteroide eingesetzt worden waren. Bei 39 Patienten (76,5 %; 95%-KI: 62,5 % – 87,2 %) kam es zu einem Ansprechen. In einer unabhängigen Kohorte mit 15 Patienten (Bereich: 9 – 75 Jahre) mit Axicabtagen-Ciloleucel-induziertem CRS lag das Ansprechen bei 53 %.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für RoActemra eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung des chimären Antigenrezeptor (CAR) T-Zell-induzierten Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) gewährt.

COVID-19

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für RoActemra eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von COVID-19 gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Intravenöse Anwendung

Patienten mit RA

Die Pharmakokinetik von Tocilizumab wurde anhand einer Analyse zur Populationspharmakokinetik, basierend auf den Daten von 3.552 Patienten mit RA, die während 24 Wochen entweder alle 4 Wochen mit einer einstündigen Infusion von 4 mg/kg oder 8 mg/kg Tocilizumab oder mit 162 mg Tocilizumab subkutan einmal wöchentlich oder jede zweite Woche behandelt wurden, bestimmt.

Die folgenden Parameter (vorausberechneter Mittelwert \pm Standardabweichung [SD]) wurden für eine Dosierung von 8 mg/kg Tocilizumab, verabreicht alle 4 Wochen, geschätzt: Steady State Area Under the Curve (AUC) = 38.000 ± 13.000 h \cdot μ g/ml, minimale Serumkonzentration (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml und maximale Serumkonzentration (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml, und die Akkumulationsverhältnisse für AUC und C_{\max} waren mit 1,32 bzw. 1,09 klein. Für C_{\min} war das Akkumulationsverhältnis höher (2,49), was aufgrund des Beitrags der nicht linearen Clearance bei geringeren Konzentrationen zu erwarten war. Der Steady State wurde für C_{\max} nach der ersten Anwendung und nach 8 und 20 Wochen für AUC bzw. C_{\min} erreicht. Die AUC, C_{\min} und C_{\max} von Tocilizumab stiegen mit steigendem Körpergewicht. Bei einem Körpergewicht von ≥ 100 kg lagen der vorausberechnete Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) der AUC, der C_{\min} und der C_{\max} von Tocilizumab im Steady State bei 50.000 ± 16.800 h \cdot μ g/ml, beziehungsweise bei $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml und $226 \pm 50,3$ μ g/ml, was höher liegt als die mittleren Expositionswerte in der oben beschriebenen Patientenpopulation (d. h. alle Körpergewichte). Die Dosis-Wirkungs-Kurve flacht bei höheren Dosierungen ab, was zu geringeren Wirksamkeitsverbesserungen für jede weitere Erhöhung der Tocilizumab-Konzentration führt, sodass klinisch bedeutende Verbesserungen der Wirksamkeit bei Patienten, die mit > 800 mg Tocilizumab behandelt wurden, nicht nachgewiesen werden konnten. Aus diesem Grund werden Dosierungen von über 800 mg Tocilizumab pro Infusion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit COVID-19

Die Pharmakokinetik von Tocilizumab wurde anhand einer Analyse zur Populationspharmakokinetik, basierend auf den Daten von 380 erwachsenen Patienten mit COVID-19, die in den Studien WA42380 (COVACTA) und CA42481 (MARIPOSA) mit einer einzelnen Infusion von 8 mg/kg Tocilizumab oder zwei Infusionen im Abstand von mindestens 8 Stunden behandelt wurden, bestimmt. Die folgenden Parameter (vorausberechneter Mittelwert \pm Standardabweichung [SD]) wurden für eine Dosierung von 8 mg/kg Tocilizumab geschätzt: Area Under the Curve über 28 Tage (AUC_{0-28}) = $18.312 (5.184)$ h \cdot μ g/ml, Konzentration an Tag 28 ($C_{\text{Tag}28}$) = $0,934 (1,93)$ μ g/ml und maximale Konzentration (C_{\max}) = $154 (34,9)$ μ g/ml. Die AUC_{0-28} , $C_{\text{Tag}28}$ bzw. C_{\max} nach zwei Dosen von 8 mg/kg Tocilizumab im Abstand von 8 Stunden wurden ebenfalls geschätzt (vorausberechneter Mittelwert \pm SD): $42.240 (11.520)$ h \cdot μ g/ml, $8,94 (8,5)$ μ g/ml bzw. $296 (64,7)$ μ g/ml.

Verteilung

Bei Patienten mit RA lag das zentrale Verteilungsvolumen bei 3,72 l, das periphere Verteilungsvolumen bei 3,35 l, woraus ein Verteilungsvolumen von 7,07 l im Steady State resultiert.

Bei erwachsenen COVID-19-Patienten betrug das zentrale Verteilungsvolumen 4,52 l, das periphere Verteilungsvolumen 4,23 l, was ein Verteilungsvolumen von 8,75 l ergibt.

Elimination

Nach intravenöser Verabreichung wird Tocilizumab auf zwei Wegen aus dem Kreislauf eliminiert, einmal über lineare Clearance und einmal über konzentrationsabhängige nicht lineare Clearance. Bei Patienten mit RA lag die lineare Clearance bei 9,5 ml/h. Bei erwachsenen COVID-19-Patienten betrug die lineare Clearance 17,6 ml/h bei Patienten mit Kategorie 3 auf der Ordinalskala (OS) zu Behandlungsbeginn (OS 3, Patienten, die zusätzlichen Sauerstoff benötigen), 22,5 ml/h bei Patienten mit Kategorie 4 auf der OS zu Behandlungsbeginn (Patienten, die Sauerstoff mit hohem Durchfluss oder nicht-invasive Beatmung benötigen), 29 ml/h bei Patienten mit Kategorie 5 auf der OS zu Behandlungsbeginn (Patienten, die maschinelle Beatmung benötigen) und 35,4 ml/h bei Patienten mit

Kategorie 6 auf der OS zu Behandlungsbeginn (Patienten, die extrakorporale Membranoxygenierung (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) oder maschinelle Beatmung und zusätzliche Organunterstützung benötigen). Die konzentrationsabhängige nicht lineare Clearance spielt eine wichtige Rolle bei niedrigen Konzentrationen von Tocilizumab. Wenn der nicht lineare Stoffwechselweg gesättigt ist, wird die Clearance bei höheren Konzentrationen von Tocilizumab hauptsächlich von der linearen Clearance bestimmt.

Bei Patienten mit RA war die $t_{1/2}$ von Tocilizumab konzentrationsabhängig. Im Steady State reduzierte sich die tatsächliche $t_{1/2}$ nach Gabe einer Dosis von 8 mg/kg alle 4 Wochen mit abnehmender Konzentration innerhalb eines Dosierungsintervalls von 18 auf 6 Tage.

Bei COVID-19-Patienten lagen die Serumkonzentrationen nach einer Infusion von 8 mg/kg Tocilizumab i.v. im Durchschnitt nach 35 Tagen unterhalb der Bestimmungsgrenze.

Linearität/Nicht-Linearität

Die pharmakokinetischen Parameter von Tocilizumab veränderten sich im Zeitverlauf nicht. Bei einer Dosis von 4 mg/kg bzw. 8 mg/kg alle 4 Wochen wurde ein mehr als dosisproportionaler Anstieg der AUC und C_{min} beobachtet. C_{max} erhöhte sich dosisproportional. Im Steady State lagen die prognostizierte AUC und C_{min} mit 8 mg/kg um das 3,2- bzw. 30-Fache höher verglichen mit 4 mg/kg.

Spezielle Populationen

Nierenfunktionsstörungen: Es wurden keine Studien zur Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tocilizumab durchgeführt. In der Analyse zur Populationspharmakokinetik hatten die meisten Patienten eine normale Nierenfunktion oder eine leichte Nierenfunktionsstörung. Eine leichte Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance basierend auf Cockcroft-Gault < 80 ml/min und ≥ 50 ml/min) hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Tocilizumab.

Leberfunktionsstörungen: Es wurden keine Studien zur Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tocilizumab durchgeführt.

Alter, Geschlecht und ethnische Abstammung: Analysen zur Populationspharmakokinetik bei Patienten mit RA und COVID-19 zeigten, dass Alter, Geschlecht und ethnische Abstammung die Pharmakokinetik von Tocilizumab nicht beeinflussen.

Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analyse bei Patienten mit COVID-19 bestätigten, dass sowohl das Körpergewicht als auch die Schwere der Erkrankung Kovariaten sind, die eine deutliche Auswirkung auf die lineare Clearance von Tocilizumab haben.

Patienten mit sJIA:

Die Pharmakokinetik von Tocilizumab wurde anhand einer Analyse zur Populationspharmakokinetik basierend auf den Daten von 140 Patienten mit sJIA bestimmt, die mit 8 mg/kg i.v. alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg), 12 mg/kg i.v. alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von < 30 kg), 162 mg s.c. einmal pro Woche (Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg) oder 162 mg s.c. alle 10 Tage oder alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg) behandelt wurden.

Tabelle 11: Vorausberechneter Mittelwert der PK-Parameter \pm SD bei Steady State nach intravenöser Anwendung bei sJIA

RoActemra PK-Parameter	8 mg/kg q2w \geq 30 kg	12 mg/kg q2w < 30 kg
C_{max} (μ g/ml)	256 \pm 60,8	274 \pm 63,8
C_{min} (μ g/ml)	69,7 \pm 29,1	68,4 \pm 30,0
C_{mittel} (μ g/ml)	119 \pm 36,0	123 \pm 36,0
Akkumulation C_{max}	1,42	1,37
Akkumulation C_{min}	3,20	3,41
Akkumulation C_{mittel} oder AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* τ = 2 Wochen bei intravenösen Schemata

Nach intravenöser Anwendung waren bei beiden Dosierungen von 12 mg/kg (KG < 30 kg) und 8 mg/kg q2w (KG \geq 30 kg) bis Woche 8 etwa 90 % des Steady States erreicht.

Bei Patienten mit sJIA lag das zentrale Verteilungsvolumen bei 1,87 l und das periphere Verteilungsvolumen bei 2,14 l, woraus ein Verteilungsvolumen von 4,01 l im Steady State resultiert. Die lineare Clearance, die als ein Parameter in der Analyse zur Populationspharmakokinetik geschätzt wurde, lag bei 5,7 ml/h.

Die Halbwertszeit von Tocilizumab lag bei Patienten mit sJIA in beiden Körpergewicht-Gruppen (8 mg/kg bei einem Körpergewicht von \geq 30 kg oder 12 mg/kg bei einem Körpergewicht von < 30 kg) in Woche 12 bei bis zu 16 Tagen.

Patienten mit pJIA:

Die Pharmakokinetik von Tocilizumab bei Patienten mit pJIA wurde durch eine populationspharmakokinetische Analyse bestimmt, bei der die 237 eingeschlossenen Patienten mit 8 mg/kg intravenös alle 4 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von \geq 30 kg), 10 mg/kg intravenös alle 4 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg), 162 mg subkutan alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von \geq 30 kg) oder 162 mg subkutan alle 3 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg) behandelt wurden.

Tabelle 12: Vorausberechneter Mittelwert der PK-Parameter \pm SD bei Steady State nach intravenöser Anwendung bei pJIA

RoActemra PK-Parameter	8 mg/kg q4w \geq 30 kg	10 mg/kg q4w < 30 kg
C_{max} (μ g/ml)	183 \pm 42,3	168 \pm 24,8
C_{min} (μ g/ml)	6,55 \pm 7,93	1,47 \pm 2,44
C_{mittel} (μ g/ml)	42,2 \pm 13,4	31,6 \pm 7,84
Akkumulation C_{max}	1,04	1,01
Akkumulation C_{min}	2,22	1,43
Akkumulation C_{mittel} oder AUC_{τ}^*	1,16	1,05

* τ = 4 Wochen bei intravenösen Schemata

Nach intravenöser Anwendung waren bei der Dosierung von 10 mg/kg (KG < 30 kg) bis Woche 12 und bei der Dosierung von 8 mg/kg (KG \geq 30 kg) bis Woche 16 etwa 90 % des Steady States erreicht.

Die Halbwertszeit von Tocilizumab lag bei Patienten mit pJIA in beiden Körpergewicht-Gruppen (8 mg/kg bei einem Körpergewicht von \geq 30 kg oder 10 mg/kg bei einem Körpergewicht von < 30 kg) während eines Dosisintervalls im Steady State bei bis zu 16 Tagen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Karzinogenitätsstudien wurden mit Tocilizumab nicht durchgeführt, da mit monoklonalen IgG1-Antikörpern kein intrinsisches karzinogenes Potenzial in Verbindung gebracht wird.

Die verfügbaren präklinischen Daten zeigen die Wirkung von IL-6 auf die maligne Progression und die Apoptoseresistenz gegen verschiedene Krebsarten. Diese Daten deuten nicht auf ein relevantes Risiko für die Krebsentstehung und Progression unter einer Therapie mit Tocilizumab hin. Außerdem wurden in einer Studie zur Langzeittoxizität über 6 Monate bei Cynomolgus-Affen oder bei Mäusen mit IL-6-Mangel keine proliferativen Läsionen beobachtet.

Verfügbare präklinische Daten weisen nicht auf eine Auswirkung einer Behandlung mit Tocilizumab auf die Fruchtbarkeit hin. In einer Langzeit-Toxizitätsstudie bei Cynomolgus-Affen wurde keine Auswirkung auf die endokrine Aktivität und die Organe des Reproduktionssystems beobachtet, und die Reproduktionsaktivität IL-6-defizienter Mäuse war nicht beeinträchtigt. Wenn Cynomolgus-Affen Tocilizumab während der frühen Trächtigkeit verabreicht wurde, wurde keine direkte oder indirekte schädigende Auswirkung auf die Trächtigkeit oder die embryonale/fetale Entwicklung beobachtet. Unter hoher systemischer Exposition (> 100 x Dosierung beim Menschen) wurde in der 50-mg/kg/Tag-Hochdosisgruppe, verglichen mit Placebo oder anderen Niedrigdosisgruppen, jedoch eine leichte Erhöhung der Fehlgeburten/embryofetalen Todesfälle beobachtet. Auch wenn IL-6 kein entscheidendes Zytokin für das fetale Wachstum oder die immunologische Kontrolle der maternal-fetalen Schnittstelle zu sein scheint, kann ein Zusammenhang dieser Ergebnisse mit Tocilizumab nicht ausgeschlossen werden.

Die Behandlung mit einem murinen Analogon löste bei juvenilen Mäusen keine Toxizität aus. Insbesondere ergab sich keine Beeinträchtigung des Knochenwachstums, der Immunfunktion und der Geschlechtsreife.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Polysorbat 80
Dinatriumhydrogenphosphat 12 H₂O
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 36 Monate

Verdünntes Arzneimittel: Nach Verdünnung ist die zubereitete Infusionslösung in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) physikalisch und chemisch stabil. Sie kann für 24 Stunden bei 30 °C und bis zu 2 Wochen im Kühlschrank bei 2 °C – 8 °C aufbewahrt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Lagerungszeiten und -bedingungen beim Anwender und diese sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen vorgenommen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflaschen im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche(n) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

RoActemra wird in Durchstechflaschen (Glasart I) mit einem Stopfen (Butylgummi) mit 4 ml, 10 ml oder 20 ml Konzentrat zur Verfügung gestellt. Packungsgrößen mit 1 und 4 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Verdünnung vor der Anwendung

Parenteral zu verabreichende Arzneimittel müssen vor der Anwendung optisch auf Partikel oder Verfärbung untersucht werden. Nur Lösungen, die klar bis opaleszent, farblos bis blassgelb und frei von sichtbaren Partikeln sind, dürfen verdünnt werden. Für die Zubereitung von RoActemra sind eine sterile Nadel und Spritze zu verwenden.

Patienten mit RA, CRS (≥ 30 kg) oder COVID-19

Entnehmen Sie aus dem 100-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von RoActemra, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge RoActemra Konzentrat (**0,4 ml/kg**) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 100-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 100 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Patienten mit sJIA, pJIA oder CRS ≥ 30 kg

Entnehmen Sie aus dem 100-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von RoActemra, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge RoActemra Konzentrat (**0,4 ml/kg**) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 100-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 100 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Patienten mit sJIA oder CRS < 30 kg

Entnehmen Sie aus dem 50-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von RoActemra, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge RoActemra Konzentrat (**0,6 ml/kg**) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 50-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 50 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Patienten mit pJIA < 30 kg

Entnehmen Sie aus dem 50-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von RoActemra, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge RoActemra Konzentrat (**0,5 ml/kg**) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 50-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 50 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

RoActemra ist nur für einen einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Januar 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RoActemra 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 162 mg Tocilizumab in 0,9 ml.

Tocilizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, anti-humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Subklasse G1 (IgG1), der gegen lösliche und membrangebundene Interleukin-6-Rezeptoren gerichtet ist.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Farblose bis schwach gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

RoActemra ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), indiziert für:

- die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.
- die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor(TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

RoActemra kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.

RoActemra vermindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

RoActemra ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 1 Jahr und älter mit aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit nicht steroidal Antiphlogistika (NSAs) und systemischen Corticosteroiden angesprochen haben. RoActemra kann als Monotherapie (falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint) oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht werden.

RoActemra ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthritis) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben.

RoActemra kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.

RoActemra ist indiziert für die Behandlung der Riesenzellarteriitis (RZA) bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die subkutane Darreichungsform von Tocilizumab wird mithilfe einer Fertigspritze mit Nadelsicherheitsvorrichtung zum einmaligen Gebrauch verabreicht. Die Behandlung sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der RA, sJIA, pJIA und/oder RZA erfahrenen Arzt begonnen werden. Die erste Injektion sollte unter Aufsicht von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal durchgeführt werden. Erst nach angemessener Unterweisung bezüglich der Injektionstechnik können Patienten oder Eltern/Erziehungsberechtigte die Injektion von RoActemra selber vornehmen, sofern ihr Arzt entscheidet, dass dies angemessen ist und der Patient oder die Eltern/Erziehungsberechtigten einer medizinischen Nachbeobachtung, falls notwendig, zustimmen.

Patienten, die von der intravenösen auf die subkutane Darreichungsform von Tocilizumab wechseln, sollten die erste subkutane Dosis zum Zeitpunkt der nächsten geplanten intravenösen Dosis unter Aufsicht von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal anwenden.

Alle Patienten, die mit RoActemra behandelt werden, sollten den Patientenpass erhalten.

Die Eignung des Patienten oder der Eltern/Erziehungsberechtigten für eine subkutane Anwendung zu Hause sollte überprüft und die Patienten oder die Eltern/Erziehungsberechtigten angewiesen werden, vor Verabreichung der nächsten Dosis einen Arzt zu informieren, wenn bei ihnen Symptome einer allergischen Reaktion auftreten. Die Patienten müssen sofort einen Arzt aufsuchen, wenn sie Symptome einer schwerwiegenden allergischen Reaktion entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

RA

Die empfohlene Dosierung beträgt 162 mg subkutan einmal pro Woche.

Bezüglich einer Umstellung der Patienten von der intravenösen Darreichungsform von RoActemra auf die subkutane Darreichungsform von RoActemra als Fixdosis sind nur begrenzte Daten verfügbar. Das einmal wöchentliche Dosierungsintervall sollte eingehalten werden.

Patienten, die von der intravenösen auf die subkutane Darreichungsform wechseln, sollten ihre erste subkutane Dosis anstelle der nächsten geplanten intravenösen Dosis unter Aufsicht von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal anwenden.

RZA

Die empfohlene Dosierung beträgt 162 mg subkutan einmal wöchentlich in Kombination mit einer Ausschleichtherapie der Glucocorticoide. RoActemra kann nach Absetzen der Glucocorticoide als Monotherapie angewendet werden.

RoActemra Monotherapie sollte nicht zur Behandlung akuter Rezidive angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund der chronischen Natur der RZA sollte eine Behandlung über 52 Wochen hinaus anhand der Krankheitsaktivität, der Erwägung des Arztes und der Entscheidung des Patienten beurteilt werden.

RA und RZA

Dosisanpassungen aufgrund von Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4).

- Leberenzymabweichungen

Laborwert	Vorgehen
> 1 bis 3 x oberer Normalwert (ULN = Upper Limit of Normal)	Dosisanpassung der gleichzeitig verabreichten DMARDs (RA) oder immunmodulatorischen Wirkstoffe (RZA), falls angemessen. Im Falle anhaltender Erhöhungen innerhalb dieser Bandbreite, Häufigkeit der Dosis der RoActemra Injektion auf einmal alle zwei Wochen verringern oder Unterbrechung von RoActemra, bis sich Alaninaminotransferase (ALAT) oder Aspartataminotransferase (ASAT) normalisiert haben. Neubeginn mit wöchentlicher Injektion oder einmal alle zwei Wochen, wie klinisch angemessen.
> 3 bis 5 x ULN	Unterbrechung der Anwendung von RoActemra bis < 3 x ULN und Befolgen der obenstehenden Empfehlungen für Werte > 1 bis 3 x ULN. Bei anhaltenden Erhöhungen von > 3 x ULN (bestätigt durch wiederholte Untersuchung, siehe Abschnitt 4.4) Absetzen von RoActemra.
> 5 x ULN	Absetzen von RoActemra

- Niedrige absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC = Absolute Neutrophil Count)

Bei Patienten, die noch nicht mit RoActemra behandelt wurden und eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als $2 \times 10^9/l$ aufweisen, wird ein Beginn der Behandlung nicht empfohlen.

Laborwert (Zellen x $10^9/l$)	Vorgehen
ANC > 1	Dosis beibehalten
ANC 0,5 bis 1	Unterbrechung der Anwendung von RoActemra Wenn die ANC auf > $1 \times 10^9/l$ ansteigt, Wiederaufnahme der Anwendung von RoActemra alle zwei Wochen und Steigerung auf wöchentliche Injektion, wie klinisch angemessen.
ANC < 0,5	Absetzen von RoActemra

- Niedrige Thrombozytenanzahl

Laborwert (Zellen x 10 ³ /µl)	Vorgehen
50 bis 100	Unterbrechung der Anwendung von RoActemra Wenn die Thrombozytenanzahl auf > 100 x 10 ³ /µl ansteigt, Wiederaufnahme der Anwendung von RoActemra alle zwei Wochen und Steigerung auf wöchentliche Injektion, wie klinisch angemessen.
< 50	Absetzen von RoActemra

RA und RZA

Versäumte Dosis

Wenn der Patient eine subkutane wöchentliche Injektion von RoActemra um 7 Tage oder weniger versäumt, sollte er/sie angewiesen werden, die versäumte Dosis am nächsten geplanten Termin anzuwenden. Wenn der Patient eine subkutane einmal alle zwei Wochen angewendete Injektion von RoActemra um 7 Tage oder weniger versäumt, sollte er/sie angewiesen werden, die versäumte Dosis sofort und die nächste Dosis am nächsten geplanten Termin anzuwenden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten > 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. RoActemra wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Bei diesen Patienten muss die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen:

RoActemra wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Daher kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit der subkutanen Darreichungsform von RoActemra sind bei Kindern unter 1 Jahr nicht erwiesen. Es stehen keine Daten zur Verfügung.

Eine Änderung der Dosierung sollte nur bei einer dauerhaften Veränderung des Gewichts des Patienten erfolgen. RoActemra kann allein oder in Kombination mit MTX verabreicht werden.

Patienten mit sJIA

Die empfohlene Dosierung bei Patienten im Alter von 1 Jahr und älter mit einem Mindestgewicht von 30 kg beträgt 162 mg subkutan einmal pro Woche und bei Patienten, die weniger als 30 kg wiegen, 162 mg subkutan einmal alle 2 Wochen. Patienten müssen ein Körpergewicht von mindestens 10 kg haben, wenn sie mit RoActemra subkutan behandelt werden.

Patienten mit pJIA:

Die empfohlene Dosierung bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit einem Mindestgewicht von 30 kg beträgt 162 mg subkutan einmal alle 2 Wochen und bei Patienten, die weniger als 30 kg wiegen, 162 mg subkutan einmal alle 3 Wochen.

Dosisanpassungen aufgrund von Laborwertveränderungen (sJIA und pJIA)

Falls angebracht, sollte die Dosierung von gleichzeitig verabreichtem MTX und/oder anderen

Arzneimitteln modifiziert oder die Gabe abgebrochen und die Anwendung von Tocilizumab unterbrochen werden, bis die klinische Situation evaluiert wurde. Da es eine Vielzahl an Begleiterkrankungen gibt, die die Laborwerte bei Patienten mit sJIA oder pJIA beeinflussen können, sollte die Entscheidung, Tocilizumab aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, auf der Grundlage einer medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten erfolgen.

- Leberenzymabweichungen

Laborwert	Vorgehen
> 1 bis 3 x ULN	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Im Falle anhaltender Erhöhungen innerhalb dieser Bandbreite, Unterbrechung von RoActemra, bis sich ALAT/ASAT normalisiert haben.
> 3 x ULN bis 5 x ULN	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Unterbrechung der Anwendung von RoActemra bis < 3 x ULN und Befolgen der oben stehenden Empfehlungen für Werte > 1 bis 3 x ULN
> 5 x ULN	Absetzen von RoActemra Die Entscheidung, RoActemra bei Patienten mit sJIA oder pJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, sollte auf Grundlage einer medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten erfolgen.

- Niedrige absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC = Absolute Neutrophil Count)

Laborwert (Zellen x 10⁹/l)	Vorgehen
ANC > 1	Dosis beibehalten
ANC 0,5 bis 1	Unterbrechung der Anwendung von RoActemra Wenn die ANC auf > 1 x 10 ⁹ /l ansteigt, Wiederaufnahme der Anwendung von RoActemra
ANC < 0,5	Absetzen von RoActemra Die Entscheidung, RoActemra bei Patienten mit sJIA oder pJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, sollte auf Grundlage einer medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten erfolgen.

- Niedrige Thrombozytenanzahl

Laborwert (Zellen x 10 ³ /µl)	Vorgehen
50 bis 100	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Unterbrechung der Anwendung von RoActemra Wenn die Thrombozytenanzahl auf > 100 x 10 ³ /µl ansteigt, Wiederaufnahme der Anwendung von RoActemra
< 50	Absetzen von RoActemra Die Entscheidung, RoActemra bei Patienten mit sJIA oder pJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, sollte auf Grundlage einer medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten erfolgen.

Eine Reduktion der Häufigkeit der Tocilizumab-Dosis aufgrund abnormaler Laborwerte wurde bei Patienten mit sJIA oder pJIA nicht untersucht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der subkutanen Darreichungsform von RoActemra sind bei Kindern mit anderen Erkrankungen als sJIA oder pJIA nicht erwiesen.

Verfügbare Daten der intravenösen Darreichungsform deuten darauf hin, dass innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Therapie mit RoActemra eine klinische Verbesserung beobachtet wird. Eine Weiterbehandlung sollte bei Patienten, bei denen es innerhalb dieses Zeitraums nicht zu einer Verbesserung kommt, sorgfältig abgewogen werden.

Versäumte Dosis

Wenn ein Patient mit sJIA eine subkutane wöchentliche Injektion von RoActemra um 7 Tage oder weniger versäumt, sollte er/sie angewiesen werden, die versäumte Dosis am nächsten geplanten Termin anzuwenden. Wenn ein Patient eine subkutane einmal alle zwei Wochen angewendete Injektion von RoActemra um 7 Tage oder weniger versäumt, sollte er/sie angewiesen werden, die versäumte Dosis sofort und die nächste Dosis am nächsten geplanten Termin anzuwenden.

Wenn ein Patient mit pJIA eine subkutane Injektion von RoActemra um 7 Tage oder weniger versäumt, sollte er/sie angewiesen werden, die versäumte Dosis sofort und die nächste Dosis am nächsten geplanten Termin anzuwenden. Wenn der Patient eine subkutane Injektion von RoActemra um mehr als 7 Tage versäumt oder sich nicht sicher ist, wann er RoActemra anwenden soll, sollte er sich mit einem Arzt oder Apotheker in Verbindung setzen.

Art der Anwendung

RoActemra ist zur subkutanen Anwendung bestimmt.

Nach angemessener Unterweisung bezüglich der Injektionstechnik können Patienten die Injektion von RoActemra selber vornehmen, sofern ihr Arzt entscheidet, dass dies angemessen ist. Der gesamte Inhalt (0,9 ml) der Fertigspritze muss als subkutane Injektion verabreicht werden. Die empfohlenen Injektionsstellen (Bauch, Oberschenkel und Oberarm) sollten abwechselnd genutzt werden und eine Injektion niemals in Leberflecken, Narbengewebe oder Stellen, an denen die Haut empfindlich, geschwollen, gerötet, verhärtet oder verletzt ist, gegeben werden.

Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.

Umfassende Informationen zur Anwendung der RoActemra Fertigspritze werden in der Packungsbeilage gegeben, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die subkutane Darreichungsform von RoActemra ist nicht für eine intravenöse Anwendung vorgesehen.

Die subkutane Darreichungsform von RoActemra ist nicht für eine Anwendung bei Kindern mit sJIA mit einem Körpergewicht von weniger als 10 kg vorgesehen.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Bei Patienten, die immunsuppressive Wirkstoffe wie RoActemra erhalten, wurden schwerwiegende und manchmal tödliche Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen). Eine Behandlung mit RoActemra darf bei Patienten mit aktiven Infektionen nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3). Falls bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion auftritt, muss die Anwendung von RoActemra unterbrochen werden, bis diese Infektion unter Kontrolle gebracht wurde (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen oder Grunderkrankungen (z. B. Divertikulitis, Diabetes und interstitielle Lungenerkrankung) in der Anamnese, die diese Patienten für Infektionen anfällig machen, sollte der Arzt bei der Erwägung einer Anwendung von RoActemra Vorsicht walten lassen.

Bei Patienten, die eine Therapie mit immunsuppressiven Wirkstoffen wie RoActemra erhalten, wird besondere Aufmerksamkeit in Bezug auf ein frühzeitiges Erkennen schwerwiegender Infektionen empfohlen, da Anzeichen und Symptome einer akuten Entzündung aufgrund der Unterdrückung der Akut-Phase-Reaktanten abgeschwächt sein können. Die Wirkung von Tocilizumab auf das C-reaktive Protein (CRP), auf neutrophile Granulozyten und auf Anzeichen und Symptome einer Infektion sollte berücksichtigt werden, wenn ein Patient auf eine mögliche Infektion untersucht wird. Patienten (darunter auch kleine Kinder mit sJIA oder pJIA, die möglicherweise ihre Symptome nicht so gut mitteilen können) und Eltern/Erziehungsberechtigte von Patienten mit sJIA und pJIA, müssen darüber informiert werden, dass sie ihren Arzt umgehend kontaktieren müssen, sobald Symptome auftreten, die mit einer Infektion in Verbindung gebracht werden können, um eine rasche Abklärung und angemessene Behandlung sicherzustellen.

Tuberkulose

Wie auch für andere biologische Therapien empfohlen wird, müssen alle Patienten vor Beginn der Behandlung mit RoActemra auf eine latente Tuberkulose (TB) untersucht werden. Patienten mit latenter TB-Infektion sollten mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie behandelt werden, bevor eine Behandlung mit RoActemra eingeleitet wird. Verschreibende Ärzte sollten insbesondere bei schwerkranken und immunsupprimierten Patienten daran denken, dass beim Tuberkulin-Hauttest und dem Tuberkulose-Interferon-gamma-Bluttest das Risiko falsch-negativer Ergebnisse besteht.

Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigte von Patienten mit sJIA und pJIA sollten angewiesen werden medizinischen Rat einzuholen, falls während oder nach einer Behandlung mit RoActemra Anzeichen/Symptome (z. B. anhaltender Husten, Auszehrung/Gewichtsverlust, leichtes Fieber) auftreten, die auf eine Infektion mit Tuberkulose hindeuten.

Virale Reaktivierung

Unter biologischer Therapie der RA wurde über virale Reaktivierung (z. B. Hepatitis-B-Virus) berichtet. Patienten, die positiv auf Hepatitis getestet wurden, wurden von den klinischen Prüfungen mit RoActemra ausgeschlossen.

Komplikationen einer Divertikulitis

Fälle von Divertikelperforationen als Komplikation einer Divertikulitis wurden gelegentlich bei Patienten unter Therapie mit RoActemra gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit intestinalen Ulzerationen oder Divertikulitis in der Anamnese sollte RoActemra mit Vorsicht angewendet werden. Patienten, die sich mit Symptomen vorstellen, die potenziell mit der Komplikation einer Divertikulitis in Verbindung gebracht werden können, wie abdominale Schmerzen, Blutungen und/oder ungeklärte Veränderungen bei der Verdauung, einhergehend mit Fieber, sollten umgehend untersucht werden, um eine Divertikulitis, die mit einer gastrointestinalen Perforation verbunden sein kann, frühzeitig zu diagnostizieren.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, wurden in Zusammenhang mit RoActemra beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen können bei Patienten, die während vorangegangener Behandlung mit RoActemra Überempfindlichkeitsreaktionen hatten, schwerer und potenziell tödlich verlaufen, auch wenn sie eine Prämedikation mit Corticosteroiden und Antihistaminika erhielten. Wenn eine anaphylaktische Reaktion oder eine andere schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, muss die Anwendung von RoActemra sofort abgebrochen, eine geeignete Behandlung eingeleitet und die Behandlung mit Tocilizumab dauerhaft beendet werden.

Aktive Lebererkrankung und Leberfunktionsstörungen

Die Behandlung mit RoActemra, vor allem in Verbindung mit Methotrexat, kann mit einer Erhöhung der Lebertransaminasen verbunden sein. Daher sollte man bei der Erwägung, einen Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörungen zu behandeln, Vorsicht walten lassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Hepatotoxizität

Bei der Behandlung mit RoActemra wurden häufig vorübergehende oder intermittierende, leichte und mäßige Erhöhungen der Lebertransaminasen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn RoActemra zusammen mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln (z. B. MTX) verabreicht wurde, wurde ein häufigeres Auftreten dieser Erhöhungen beobachtet. Wenn klinisch indiziert, sollten weitere Leberfunktionstests, einschließlich Bilirubin, erwogen werden.

Schwerwiegende arzneimittelinduzierte Leberschäden, einschließlich akutem Leberversagen, Hepatitis und Gelbsucht, wurden mit RoActemra beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Schwerwiegende Leberschädigung trat zwischen 2 Wochen und bis zu mehr als 5 Jahre nach Beginn der Therapie mit RoActemra auf. Fälle von Leberversagen, die zu einer Lebertransplantation führten, wurden berichtet. Patienten sollen angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung auftreten.

Bei Patienten mit einer Erhöhung der ALAT oder ASAT auf das > 1,5-Fache des oberen Normalwertes (> 1,5 x ULN) muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor einer Behandlung mit RoActemra sorgfältig abgewogen werden. Bei Patienten mit ALAT oder ASAT > 5 x ULN vor Behandlungsbeginn wird eine Behandlung nicht empfohlen.

Bei Patienten mit RA, RZA, pJIA und sJIA müssen ALAT/ ASAT während der ersten 6 Monate der Behandlung alle 4 bis 8 Wochen und danach alle 12 Wochen kontrolliert werden. Für Empfehlungen zur Anpassung, einschließlich Absetzen von RoActemra, auf Basis der Transaminasenwerte siehe Abschnitt 4.2. Bei einer ALAT- oder ASAT-Erhöhung von > 3 – 5 x ULN sollte die Behandlung mit RoActemra unterbrochen werden.

Hämatologische Abweichungen

Nach Behandlung mit Tocilizumab 8 mg/kg in Kombination mit MTX kam es zu einem Rückgang der Anzahl neutrophiler Granulozyten und der Thrombozyten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die zuvor mit einem TNF-Inhibitor behandelt wurden, könnten ein erhöhtes Neutropenierisiko haben.

Bei Patienten, die noch nicht mit RoActemra behandelt wurden und eine ANC von weniger als $2 \times 10^9/l$ haben, wird ein Beginn der Behandlung nicht empfohlen. Bei Patienten mit niedriger Thrombozytenanzahl (z. B. Thrombozytenanzahl von unter $100 \times 10^3/\mu l$) muss vor Beginn einer Behandlung mit RoActemra das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden. Bei Patienten, die eine ANC von $< 0,5 \times 10^9/l$ oder eine Thrombozytenanzahl von $< 50 \times 10^3/\mu l$ entwickeln, wird eine Weiterbehandlung nicht empfohlen.

Eine schwere Neutropenie kann mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Infektionen verbunden sein, auch wenn in klinischen Prüfungen mit RoActemra bisher kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einem Abfall der neutrophilen Granulozyten und dem Auftreten einer schwerwiegenden Infektion hergestellt werden konnte.

Bei Patienten mit RA und RZA müssen neutrophile Granulozyten und Thrombozyten 4 bis 8 Wochen nach Behandlungsbeginn kontrolliert werden und danach regelmäßig entsprechend normaler klinischer Praxis. Für Empfehlungen zur Dosismodifikation auf Basis der ANC und der Thrombozytenanzahl siehe Abschnitt 4.2.

Bei Patienten mit sJIA oder pJIA müssen neutrophile Granulozyten und Thrombozyten zum Zeitpunkt der zweiten Anwendung und danach gemäß guter klinischer Praxis kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Lipidwerte

Erhöhungen der Lipidwerte, wie z. B. Gesamtcholesterin, Low Density Lipoprotein (LDL), High Density Lipoprotein (HDL) und Triglyceride, wurden bei Patienten, die mit RoActemra behandelt wurden, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten Patienten kam es nicht zu einer Erhöhung der atherogenen Indizes und die Erhöhungen des Gesamtcholesterins sprachen auf eine Behandlung mit Lipidsenkern an.

4 bis 8 Wochen nach Beginn der Behandlung mit RoActemra muss bei allen Patienten eine Überprüfung der Lipidwerte erfolgen. Die Patienten sollten gemäß lokaler Therapieleitlinien für Hyperlipidämien behandelt werden.

Neurologische Störungen

Ärzte müssen aufmerksam auf Symptome achten, die möglicherweise auf den Beginn einer demyelinisierenden Erkrankung des zentralen Nervensystems hindeuten könnten. Das Risikopotenzial für das Auftreten einer Demyelinisierung des zentralen Nervensystems durch RoActemra ist bislang unbekannt.

Maligne Erkrankungen

Patienten mit RA haben ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen. Immunmodulierende Arzneimittel können das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen.

Impfungen

Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit RoActemra verabreicht werden, da die klinische Sicherheit noch nicht nachgewiesen wurde. In einer offenen randomisierten Studie zeigten erwachsene Patienten mit RA, die mit RoActemra und MTX behandelt wurden, ein wirksames Ansprechen auf sowohl 23-valente Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffe als auch Tetanus-Toxoid-Impfstoffe; die Ansprechraten waren vergleichbar mit der bei Patienten, die nur MTX erhielten. Es wird empfohlen, dass alle Patienten, insbesondere pädiatrische und ältere Patienten, alle gemäß den aktuellen Impfempfehlungen notwendigen Impfungen erhalten, bevor eine Behandlung mit RoActemra begonnen wird. Der Zeitraum zwischen der Impfung mit Lebendimpfstoffen und dem Beginn der Behandlung mit RoActemra sollte entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen in

Bezug auf Immunsuppressiva gewählt werden.

Kardiovaskuläres Risiko

Patienten mit RA haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) müssen im Rahmen der üblichen Therapiestandards überwacht und behandelt werden.

Kombination mit TNF-Inhibitoren

RoActemra wurde nicht in Kombination mit TNF-Inhibitoren oder anderen biologischen Therapien bei Patienten mit RA untersucht. Die Anwendung von RoActemra zusammen mit anderen biologischen Wirkstoffen wird nicht empfohlen.

RZA

RoActemra Monotherapie sollte nicht zur Behandlung akuter Rezidive angewendet werden, da die Wirksamkeit in diesem Setting nicht untersucht wurde. Glucocorticoide sollen gemäß medizinischer Beurteilung und Behandlungsleitlinien gegeben werden.

sJIA

Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine schwerwiegende, lebensbedrohliche Erkrankung, die bei Patienten mit sJIA auftreten kann. Die Anwendung von RoActemra bei Patienten während einer aktiven MAS-Episode wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 10 mg/kg RoActemra mit 10 mg – 25 mg MTX einmal wöchentlich hatte keine klinisch signifikante Wirkung auf die MTX-Exposition.

In Analysen zur Populationspharmakokinetik fand sich bei RA-Patienten kein Einfluss von MTX, nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAs) oder Corticosteroiden auf die Clearance von RoActemra. Bei RZA-Patienten wurden keine Auswirkungen von kumulativen Corticosteroid-Dosen auf die RoActemra Exposition beobachtet.

Die Bildung der hepatischen CYP450-Enzyme wird durch Zytokine, wie IL-6, die die chronische Entzündung stimuliert, unterdrückt. Daher ist zu erwarten, dass die Bildung von CYP450-Enzymen normalisiert wird, wenn eine wirksame Behandlung zur Zytokinhemmung, wie RoActemra, eingeleitet wird.

In-vitro-Studien mit kultivierten menschlichen Hepatozyten zeigten, dass IL-6 einen Rückgang der CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- und CYP3A4-Enzymexpression bewirkte. RoActemra normalisiert die Expression dieser Enzyme.

In einer Studie bei Patienten mit RA waren die Simvastatin-Spiegel (CYP3A4) eine Woche nach einer Einzeldosis von Tocilizumab um 57 % erniedrigt. Dies entspricht einem ähnlichen oder leicht höheren Spiegel als bei gesunden Probanden.

Wenn eine Therapie mit Tocilizumab begonnen oder beendet wird, sollten Patienten, die Arzneimittel einnehmen, für welche die Dosis individuell angepasst wird und die durch CYP450 3A4, 1A2 oder 2C9 metabolisiert werden (z. B. Methylprednisolon, Dexamethason [mit der Möglichkeit des Auftretens eines oralen Glucocorticoid-Entzugssyndroms], Atorvastatin, Calciumkanalblocker, Theophyllin, Warfarin, Phenprocoumon, Phenytoin, Ciclosporin oder Benzodiazepine), überwacht werden, da Dosiserhöhungen erforderlich sein könnten, um die therapeutische Wirkung zu erhalten. Aufgrund seiner langen Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) kann die Wirkung von Tocilizumab auf die CYP450-Enzymaktivität mehrere Wochen nach dem Ende der Therapie persistieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und während 3 Monaten danach eine wirksame Kontrazeption anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Verwendung von RoActemra bei Schwangeren vor. Eine tierexperimentelle Studie hat bei einer hohen Dosierung ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte/embryonal-fetalen Tod gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

RoActemra sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tocilizumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von RoActemra in die Milch wurde in Tierstudien nicht untersucht. Die Entscheidung, weiter zu stillen oder abzustillen oder die Behandlung mit RoActemra weiterzuführen oder abubrechen, sollte auf der Basis des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie mit RoActemra für die Frau getroffen werden.

Fertilität

Verfügbare nicht klinische Daten zur Behandlung mit RoActemra geben keinen Hinweis auf eine Wirkung auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

RoActemra hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8, Schwindel).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil wurde anhand der Daten von 4.510 Patienten erstellt, die in klinischen Studien RoActemra erhalten haben. Die meisten dieser Patienten nahmen an RA-Studien mit Erwachsenen teil (n = 4.009), die restlichen Daten stammen aus RZA-Studien (n = 149), pJIA (n = 240) und sJIA (n = 112). Das Sicherheitsprofil von RoActemra ist über diese Indikationen hinweg ähnlich und nicht zu unterscheiden.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Infektionen des oberen Respirationstrakts, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Hypertonie und erhöhte ALAT.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren schwerwiegende Infektionen, Komplikationen einer Divertikulitis und Überempfindlichkeitsreaktionen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und/oder aus Erfahrungen nach der Markteinführung von RoActemra, basierend auf Spontanmeldungen, Literaturfällen und Fällen aus nicht-interventionellen Studienprogrammen, sind in Tabelle 1 aufgelistet und werden nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung basiert auf folgender

Konvention: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) oder sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die bei mit RoActemra behandelten Patienten auftraten

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeitskategorien mit bevorzugter Bezeichnung (PT)			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen des oberen Respirationstrakts	Zellulitis, Pneumonie, oraler Herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Neutropenie, Hypofibrinogenämie		
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaxie (tödlich) ^{1, 2, 3}
Endokrine Erkrankungen			Hypothyroidismus	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypercholesterinämie*		Hypertriglyceridämie	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel		
Augenerkrankungen		Konjunktivitis		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Dyspnoe		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominale Schmerzen, Mundulzera, Gastritis	Stomatitis, Magengeschwür	
Leber- und Gallenerkrankungen				Arzneimittel-induzierte Leberschäden, Hepatitis, Gelbsucht, Sehr selten: Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Exanthem, Pruritus, Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom ³
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nephrolithiasis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle	Peripheres Ödem, Überempfindlichkeitsreaktion		

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeitskategorien mit bevorzugter Bezeichnung (PT)			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Untersuchungen		Erhöhung der Lebertransaminasen, Gewichtszunahme, Erhöhung des Gesamtbilirubins*		

* Beinhaltet Erhöhungen, die als Teil von routinemäßigen Laboruntersuchungen gesammelt wurden (siehe Text unten)

¹ Siehe Abschnitt 4.3

² Siehe Abschnitt 4.4

³ Diese Nebenwirkung wurde durch Überwachung nach der Markteinführung festgestellt, in kontrollierten klinischen Studien jedoch nicht beobachtet. Die Häufigkeitskategorie wurde als die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls geschätzt, das auf Basis der Gesamtzahl an Patienten berechnet wurde, die TCZ in klinischen Studien erhalten haben.

Subkutane Anwendung

RA

Die Sicherheit der subkutanen Anwendung von RoActemra bei Patienten mit RA wurde in der doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studie SC-I untersucht. Bei der Studie SC-I handelt es sich um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von RoActemra 162 mg subkutan, einmal wöchentlich verabreicht, mit Tocilizumab 8 mg/kg intravenös bei 1.262 Patienten mit RA verglichen wurden. Alle Patienten erhielten eine Basismedikation mit nicht-biologischen DMARDs. Die für subkutan verabreichtes RoActemra beobachtete Sicherheit und Immunogenität stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil von intravenös verabreichtem RoActemra überein, und es wurden keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet (siehe Tabelle 1). In den Armen mit der subkutanen Darreichungsform wurde im Vergleich zu den subkutanen Placebo-Injektionen in den Armen mit der intravenösen Darreichungsform ein häufigeres Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In der Studie SC-I betrug während des 6-monatigen kontrollierten Zeitraums die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle bei der Anwendung von RoActemra subkutan 10,1 % (64/631) und bei der Anwendung von Placebo subkutan (intravenöse Gruppe) 2,4 % (15/631) bei wöchentlichen Injektionen. Diese Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Pruritus, Schmerzen und Hämatom) waren von leichtem bis mäßigem Schweregrad. Die Mehrzahl ging ohne Behandlung zurück und keine der Reaktionen erforderte ein Absetzen des Arzneimittels.

Immunogenität

In der Studie SC-I wurden während des 6-monatigen Kontrollzeitraums insgesamt 625 Patienten, die mit RoActemra 162 mg subkutan wöchentlich behandelt wurden, auf Antikörper gegen RoActemra getestet. Fünf Patienten (0,8 %) entwickelten positive Antikörper gegen RoActemra. Alle fünf Patienten entwickelten neutralisierende Antikörper gegen RoActemra. Ein Patient wurde positiv auf den IgE-Isotyp getestet (0,2 %).

In der Studie SC-II wurden während des 6-monatigen Kontrollzeitraums insgesamt 434 Patienten, die mit RoActemra 162 mg subkutan alle zwei Wochen behandelt wurden, auf Antikörper gegen RoActemra getestet. Sieben Patienten (1,6 %) entwickelten positive Antikörper gegen RoActemra. Von diesen Patienten entwickelten sechs (1,4 %) neutralisierende Antikörper gegen RoActemra. Vier Patienten wurden positiv auf den IgE-Isotyp getestet (0,9 %).

Es wurde keine Korrelation zwischen Antikörperentwicklung und klinischem Ansprechen oder Nebenwirkungen beobachtet.

Hämatologische Anomalien:

Neutrophile Granulozyten

In der 6-monatigen kontrollierten klinischen Studie SC-I mit RoActemra wurde während routinemäßiger Laboruntersuchungen bei 2,9 % der Patienten mit wöchentlicher subkutaner Dosis eine

Verringerung der neutrophilen Granulozyten auf unter $1 \times 10^9/l$ beobachtet.

Es gab keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen einem Abfall der neutrophilen Granulozyten unter $1 \times 10^9/l$ und dem Auftreten schwerwiegender Infektionen.

Thrombozyten

In der 6-monatigen kontrollierten klinischen Studie SC-I mit RoActemra sank während routinemäßiger Laboruntersuchungen bei keinem der Patienten mit wöchentlicher subkutaner Dosis die Thrombozytenzahl auf $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Erhöhung der Lebertransaminasen

In der 6-monatigen kontrollierten klinischen Studie SC-I mit RoActemra traten während routinemäßiger Laboruntersuchungen bei 6,5 % der Patienten mit wöchentlicher subkutaner Dosis Erhöhungen der ALAT auf $\geq 3 \times \text{ULN}$ und bei 1,4 % der Patienten Erhöhungen der ASAT auf $\geq 3 \times \text{ULN}$ auf.

Lipidwerte

In der 6-monatigen kontrollierten klinischen Studie SC-I mit RoActemra trat während routinemäßiger Laboruntersuchungen bei 19 % der Patienten mit wöchentlicher subkutaner Dosis eine anhaltende Erhöhung des Gesamtcholesterins von $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) auf. Von diesen Patienten hatten 9 % eine anhaltende Erhöhung des LDL auf $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl).

sJIA (s.c.)

Das Sicherheitsprofil von RoActemra subkutan wurde bei 51 pädiatrischen Patienten (im Alter zwischen 1 und 17 Jahren) mit sJIA untersucht. Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei Patienten mit sJIA ähnlich denen, die bei Patienten mit RA beobachtet wurden (siehe Abschnitt Nebenwirkungen oben).

Infektionen

Die Infektionsrate bei Patienten mit sJIA, die mit RoActemra subkutan behandelt wurden, war vergleichbar mit der Rate bei sJIA-Patienten, die mit RoActemra intravenös behandelt wurden.

Reaktionen an der Injektionsstelle (ISRs)

In der Studie mit RoActemra subkutan (WA28118) zeigten insgesamt 41,2 % (21/51) der Patienten mit sJIA Reaktionen an der Injektionsstelle gegenüber RoActemra subkutan. Die häufigsten Reaktionen waren Erythem, Pruritus, Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle. Die Mehrzahl der gemeldeten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Ereignisse vom Grad 1, und alle gemeldeten Reaktionen waren nicht schwerwiegend, und keine der Reaktionen erforderte einen Abbruch oder eine Unterbrechung der Behandlung.

Immunogenität

In der Studie mit RoActemra subkutan (WA28118) hatten 46 der 51 (90,2 %) Patienten, die zu Beginn der Studie auf Anti-Tocilizumab-Antikörper getestet wurden, mindestens ein Ergebnis im Post-Baseline Screeningtest. Kein Patient entwickelte nach der Baseline positive Anti-Tocilizumab-Antikörper.

Abnormale Laborwerte

Während der 52-wöchigen offenen Studie mit RoActemra subkutan (WA28118) kam es bei 23,5 % der mit RoActemra subkutan behandelten Patienten zu einem Rückgang der Neutrophilenzahl auf unter $1 \times 10^9/l$. Bei 2 % der mit RoActemra subkutan behandelten Patienten trat ein Rückgang der Thrombozytenzahl auf $< 100 \times 10^3/\mu l$ auf. Eine Erhöhung der ALAT oder ASAT auf $\geq 3 \times \text{ULN}$ trat bei 9,8 % bzw. 4,0 % der mit RoActemra subkutan behandelten Patienten auf.

Lipidwerte

Während der 52-wöchigen offenen Studie mit RoActemra subkutan (WA28118) kam es bei 23,4 % bzw. 35,4 % der Patienten zu einer post-Baseline Erhöhung des LDL-Cholesterinwertes auf $\geq 130 \text{ mg/dl}$ bzw. des Gesamtcholesterinwertes auf $\geq 200 \text{ mg/dl}$, jeweils zu jedem Zeitpunkt der

Studienbehandlung.

pJIA (s.c.)

Das Sicherheitsprofil von RoActemra subkutan wurde ebenfalls bei 52 pädiatrischen Patienten mit pJIA untersucht. Die Patientenexposition mit RoActemra in der gesamten behandelten pJIA Population betrug insgesamt bei Tocilizumab intravenös 184,4 Patientenjahre und bei Tocilizumab subkutan 50,4 Patientenjahre. Insgesamt war das bei Patienten mit pJIA beobachtete Sicherheitsprofil mit dem bekannten Sicherheitsprofil von RoActemra vergleichbar, mit Ausnahme von Reaktionen an der Injektionsstelle (siehe Tabelle 1). Nach subkutanen RoActemra-Injektionen traten Reaktionen an der Injektionsstelle bei einer größeren Anzahl an Patienten mit pJIA verglichen mit erwachsenen Patienten mit RA auf.

Infektionen

In der Studie mit der subkutanen Anwendung von RoActemra war die Infektionsrate bei Patienten mit pJIA, die mit RoActemra subkutan behandelt wurden, vergleichbar mit der Rate bei Patienten mit pJIA, die mit RoActemra intravenös behandelt wurden.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Insgesamt traten bei 28,8 % (15/52) der mit RoActemra subkutan behandelten Patienten mit pJIA Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Diese Reaktionen traten bei 44 % der Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg, verglichen mit 14,8 % bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg, auf. Die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erythem an der Injektionsstelle, Schwellung, Hämatom, Schmerzen und Pruritus. Alle berichteten Reaktionen an der Injektionsstelle waren nicht schwerwiegende Ereignisse von Grad 1, und keine der Reaktionen an der Injektionsstelle erforderte einen Abbruch oder eine Unterbrechung der Behandlung.

Immunogenität

In der Studie mit RoActemra subkutan entwickelten 5,8 % (3/52) der Patienten positive neutralisierende Anti-Tocilizumab-Antikörper ohne Auftreten einer schwerwiegenden oder klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion. Von diesen drei Patienten beendete einer die Studie daraufhin. Es wurde keine Korrelation zwischen Antikörperentwicklung und klinischem Ansprechen oder Nebenwirkungen beobachtet.

Abnormale Laborwerte

Während der Routinelaborüberwachung in der gesamten mit RoActemra behandelten Population kam es bei 15,4 % der mit RoActemra subkutan behandelten Patienten zu einem Rückgang der Neutrophilenzahl auf unter $1 \times 10^9/l$. Eine Erhöhung der ALAT oder ASAT auf $\geq 3 \times ULN$ trat bei 9,6 % bzw. 3,8 % der mit RoActemra subkutan behandelten Patienten auf. Bei keinem der mit RoActemra subkutan behandelten Patienten trat ein Rückgang der Thrombozytenzahl auf $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ auf.

Lipidwerte

In der Studie mit RoActemra subkutan kam es bei 14,3 % bzw. 12,8 % der Patienten zu einer post-Baseline Erhöhung des LDL-Cholesterinwertes auf ≥ 130 mg/dl bzw. des Gesamtcholesterinwertes auf ≥ 200 mg/dl, jeweils zu jedem Zeitpunkt der Studienbehandlung.

RZA (s.c.)

Die Sicherheit von RoActemra subkutan wurde in einer Phase-III-Studie (WA28119) mit 251 RZA-Patienten untersucht. In dem 12-monatigen doppelblinden, placebokontrollierten Zeitraum der Studie betrug die Gesamtdauer der Patientenjahre in der Population mit RoActemra Exposition 138,5 Patientenjahre. Das generelle Sicherheitsprofil in der RoActemra Behandlungsgruppe stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil von RoActemra überein (siehe Tabelle 1).

Infektionen

Die Rate der Infektionen/schwerwiegenden Infektionen war ausgewogen zwischen der Gruppe mit RoActemra wöchentlich (200,2/9,7 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) und den Gruppen mit Placebo

plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie (156,0/4,2 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) sowie Placebo plus 52 Wochen Ausschleichtherapie (210,2/12,5 Ereignisse pro 100 Patientenjahre).

Reaktionen an der Injektionsstelle

In der Gruppe mit RoActemra subkutan wöchentlich berichteten insgesamt 6 % (6/100) der Patienten über eine Nebenwirkung an der subkutanen Injektionsstelle. Keine der Reaktionen an der Injektionsstelle wurde als schwerwiegende Nebenwirkung gemeldet oder führte zu einem Behandlungsabbruch.

Immunogenität

In der Gruppe mit RoActemra subkutan wöchentlich entwickelte ein Patient (1,1 %, 1/95) positive neutralisierende Anti-Tocilizumab-Antikörper, die aber nicht vom IgE-Isotyp waren. Dieser Patient zeigte keine Überempfindlichkeitsreaktion oder Reaktion an der Injektionsstelle.

Hämatologische Abweichungen:

Neutrophile Granulozyten

Während der Routinelaborüberwachung in der 12-monatigen kontrollierten klinischen Studie mit RoActemra trat bei 4 % der Patienten in der Gruppe mit RoActemra subkutan wöchentlich ein Rückgang der neutrophilen Granulozyten unter $1 \times 10^9/l$ auf. Dies wurde in keiner der Gruppen mit Placebo plus Prednison-Ausschleichtherapie beobachtet.

Thrombozyten

Während der Routinelaborüberwachung in der 12-monatigen kontrollierten klinischen Studie mit RoActemra trat bei einem Patienten (1 %, 1/100) in der Gruppe mit RoActemra subkutan wöchentlich ein einmaliger, vorübergehender Rückgang der Thrombozytenzahl auf $< 100 \times 10^3/\mu l$ ohne assoziierte Blutungsereignisse auf. In keiner der Gruppen mit Placebo plus Prednison-Ausschleichtherapie wurde ein Rückgang der Thrombozytenzahl unter $100 \times 10^3/\mu l$ beobachtet.

Erhöhung der Lebertransaminasen

Während der Routinelaborüberwachung in der 12-monatigen kontrollierten klinischen Studie mit RoActemra trat bei 3 % der Patienten in der Gruppe mit RoActemra subkutan wöchentlich eine Erhöhung der ALAT $\geq 3 \times$ ULN auf. In der Gruppe mit Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie waren es 2 % der Patienten und in der Gruppe mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie war kein Patient betroffen. Eine Erhöhung der ASAT $> 3 \times$ ULN trat bei 1 % der Patienten in der Gruppe mit RoActemra subkutan wöchentlich auf. In den Gruppen mit Placebo plus Prednison-Ausschleichtherapie war kein Patient betroffen.

Lipidwerte

Während der Routinelaborüberwachung in der 12-monatigen kontrollierten klinischen Studie mit RoActemra wurden bei 34 % der Patienten anhaltende Erhöhungen des Gesamtcholesterins $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl) beobachtet. Bei 15 % der Patienten in der Gruppe mit RoActemra subkutan wöchentlich wurde eine anhaltende Erhöhung des LDL auf $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) festgestellt.

Intravenöse Anwendung

RA

Die Sicherheit von RoActemra wurde in fünf doppelblinden kontrollierten Phase-III-Studien und deren Verlängerungsphasen untersucht.

Die gesamte in kontrollierten Studien mit RoActemra behandelte Population (*all control population*) setzt sich aus allen Patienten aus den doppelblinden Phasen jeder Hauptstudie ab Randomisierung bis entweder zur ersten Änderung des Behandlungsregimes oder bis zum Erhalt einer Behandlung über 2 Jahre zusammen. Die kontrollierte Phase dauerte in 4 Studien 6 Monate und in einer Studie bis zu 2 Jahre. In den doppelblinden kontrollierten Studien erhielten 774 Patienten RoActemra 4 mg/kg in Kombination mit MTX, 1.870 Patienten erhielten RoActemra 8 mg/kg in Kombination mit MTX oder anderen DMARDs und 288 Patienten erhielten RoActemra 8 mg/kg als Monotherapie.

Die gesamte mit RoActemra behandelte Population (*all exposure population*) setzt sich aus allen

Patienten zusammen, die mindestens eine Dosis RoActemra entweder in der doppelblinden kontrollierten Phase oder in der offenen Verlängerungsphase der Studien erhalten haben. Von den 4.009 Patienten dieser Population erhielten 3.577 eine Behandlung für mindestens 6 Monate, 3.296 für mindestens 1 Jahr, 2.806 für mindestens 2 Jahre und 1.222 für 3 Jahre.

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Infektionen

Die Anzahl aller Infektionen, die bei einer Behandlung mit 8 mg/kg RoActemra plus DMARD in den 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde, lag bei 127 Ereignissen pro 100 Patientenjahren im Vergleich zu 112 Ereignissen pro 100 Patientenjahren in der Gruppe, die mit Placebo plus DMARD behandelt wurde. In der Population mit Langzeitexposition lag die Gesamtrate an Infektionen unter RoActemra bei 108 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition.

In den 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen lag die Rate der schwerwiegenden Infektionen mit RoActemra 8 mg/kg plus DMARDs bei 5,3 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition verglichen mit 3,9 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition in der Gruppe, die Placebo plus DMARDs erhielt. In der Monotherapie-Studie lag die Anzahl der schwerwiegenden Infektionen in der Gruppe, die RoActemra erhielt, bei 3,6 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition und in der Gruppe, die MTX erhielt, bei 1,5 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition.

In der gesamten mit RoActemra behandelten Population lag die Gesamtzahl der schwerwiegenden Infektionen bei 4,7 Ereignissen pro 100 Patientenjahren. Die berichteten schwerwiegenden Infektionen, einige mit tödlichem Ausgang, beinhalten Pneumonie, Zellulitis, Herpes zoster, Gastroenteritis, Divertikulitis, Sepsis und bakterielle Arthritis. Fälle opportunistischer Infektionen wurden ebenfalls berichtet.

Interstitielle Lungenerkrankung

Eine Lungenfunktionsstörung kann das Risiko für das Auftreten von Infektionen erhöhen. Nach der Markteinführung gab es Berichte über interstitielle Lungenerkrankungen (einschließlich Pneumonitis und Lungenfibrose), von denen einige tödlich verliefen.

Gastrointestinale Perforationen

Während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Studien lag die Gesamtzahl der gastrointestinalen Perforationen unter Therapie mit RoActemra bei 0,26 Ereignissen pro 100 Patientenjahren. In der Population mit der Langzeitexposition lag die Gesamtzahl der gastrointestinalen Perforationen bei 0,28 Ereignissen pro 100 Patientenjahren. Die Berichte der gastrointestinalen Perforationen unter Therapie mit RoActemra wurden hauptsächlich als Komplikationen einer Divertikulitis, wie generalisierte purulente Peritonitis, Perforation des unteren Gastrointestinaltrakts, Fisteln und Abszesse, gemeldet.

Infusionsbedingte Reaktionen

In den 6-monatigen kontrollierten Studien wurden unerwünschte Ereignisse, die in Zusammenhang mit der Infusion auftraten (die ausgewählten Ereignisse traten während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auf), bei 6,9 % der Patienten, die mit 8 mg/kg Tocilizumab plus DMARDs behandelt wurden und bei 5,1 % der Patienten, die mit Placebo plus DMARDs behandelt wurden, beobachtet. Die beobachteten Ereignisse, die während der Infusion auftraten, waren vor allem Episoden von Hypertonie; die Ereignisse, die innerhalb von 24 Stunden nach dem Ende der Infusion beobachtet wurden, waren Kopfschmerzen und Hautreaktionen (Exanthem, Urtikaria). Diese Ereignisse waren nicht behandlungslimitierend.

Die Anzahl der anaphylaktischen Reaktionen (die bei insgesamt 6/3.778 Patienten oder 0,2 % auftraten) lag mit der 4-mg/kg-Dosierung mehrfach höher als mit der 8-mg/kg-Dosierung. Klinisch signifikante Überempfindlichkeitsreaktionen, die mit RoActemra verbunden waren und eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich machten, wurden bei insgesamt 13 von 3.778 Patienten (0,3 %) beobachtet, die während kontrollierter und offener klinischer Studien mit RoActemra behandelt wurden. Diese Reaktionen wurden normalerweise während der zweiten bis fünften Infusion

von Tocilizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Nach der Markteinführung wurde während der Behandlung mit RoActemra i.v. über tödlich verlaufene anaphylaktische Reaktion berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

Insgesamt 2.876 Patienten wurden in den 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen auf Antikörper gegen RoActemra untersucht. Von den 46 Patienten (1,6 %), die Anti-RoActemra Antikörper entwickelten, hatten 6 eine damit in Zusammenhang stehende medizinisch signifikante Überempfindlichkeitsreaktion, die bei 5 zum endgültigen Abbruch der Behandlung führte. Dreißig Patienten (1,1 %) entwickelten neutralisierende Antikörper.

Hämatologische Anomalien:

Neutrophile Granulozyten

In den 6-monatigen kontrollierten Studien kam es unter Behandlung mit 8 mg/kg RoActemra plus DMARDs bei 3,4 % der Patienten zu einem Rückgang der Anzahl der neutrophilen Granulozyten auf unter $1 \times 10^9/l$ verglichen mit $< 0,1$ % bei Patienten unter Placebo plus DMARDs. Bei circa der Hälfte der Patienten, bei denen sich eine ANC von $< 1 \times 10^9/l$ entwickelte, geschah dies während der ersten 8 Wochen nach Beginn der Behandlung. Ein Rückgang unter $0,5 \times 10^9/l$ wurde bei 0,3 % der Patienten, die RoActemra 8 mg/kg plus DMARDs erhielten, beobachtet. Infektionen mit gleichzeitig auftretender Neutropenie sind berichtet worden.

Während der doppelblinden, kontrollierten Phase und der Langzeitexposition blieben die Art und die Inzidenz der Verminderung neutrophiler Granulozyten vergleichbar mit jener, welche während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

Thrombozyten

In den 6-monatigen kontrollierten Studien kam es bei 1,7 % der Patienten, die RoActemra 8 mg/kg plus DMARDs erhielten, zu einem Rückgang der Thrombozytenanzahl unter $100 \times 10^3/\mu l$ verglichen mit < 1 % unter Placebo plus DMARDs. Diese Abnahme trat auf, ohne dass damit Blutungen verbunden waren.

Während der doppelblinden, kontrollierten Phase und der Langzeitexposition blieben die Art und die Inzidenz der Verminderung der Thrombozytenzahl vergleichbar mit jener, welche während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

Nach der Markteinführung gab es sehr seltene Berichte über Panzytopenie.

Erhöhungen der Lebertransaminasen

In den 6-monatigen kontrollierten Studien wurde bei 2,1 % der Patienten, die 8 mg/kg Tocilizumab erhielten, eine vorübergehende Erhöhung von ALAT/ASAT auf mehr als das 3-Fache des oberen Normalwertes ($> 3 \times ULN$) beobachtet, verglichen mit 4,9 % der Patienten unter MTX sowie bei 6,5 % der Patienten, die 8 mg/kg RoActemra plus DMARDs erhielten, verglichen mit 1,5 % der Patienten unter Placebo plus DMARDs.

Das Hinzufügen potenziell hepatotoxischer Arzneimittel (z. B. MTX) zu einer Monotherapie mit RoActemra führte zu einem häufigeren Auftreten dieser Erhöhungen. Erhöhungen von ALAT/ASAT auf $> 5 \times ULN$ wurden bei 0,7 % der Patienten unter Monotherapie mit RoActemra und 1,4 % der Patienten, die RoActemra plus DMARDs erhielten, beobachtet, wobei bei der Mehrzahl dieser Patienten die Behandlung mit Tocilizumab endgültig abgebrochen wurde. Während der doppelblinden, kontrollierten Phase betrug die Inzidenz von Werten des indirekten Bilirubins, die über dem oberen Normalwert lagen und die als routinemäßige Laborparameter gesammelt wurden, bei Patienten, die mit 8 mg/kg RoActemra + DMARD behandelt wurden, 6,2 %. Insgesamt kam es bei 5,8 % der Patienten zu einer Erhöhung des indirekten Bilirubins auf > 1 bis $2 \times ULN$ und bei 0,4 % zu einer Erhöhung auf $> 2 \times ULN$.

Während der doppelblinden, kontrollierten Phase und der Langzeitexposition blieben die Art und die Inzidenz der Erhöhung von ALAT/ASAT vergleichbar mit der, die während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

Lipidwerte

Während der kontrollierten sechsmonatigen Studien wurde häufig eine Erhöhung der Lipidwerte, wie Gesamtcholesterin, Triglyceride, LDL-Cholesterin und/oder HDL-Cholesterin, beobachtet. Bei den routinemäßigen Laboruntersuchungen wurden bei circa 24 % der Patienten, die in klinischen Studien RoActemra erhielten, anhaltende Erhöhungen des Gesamtcholesterins auf $\geq 6,2$ mmol/l beobachtet, wobei es bei 15 % zu einer anhaltenden Erhöhung des LDL auf $\geq 4,1$ mmol/l kam. Die erhöhten Lipidwerte sprachen auf eine Behandlung mit Lipidsenkern an.

Während der doppelblinden, kontrollierten Phase und der Langzeitexposition blieben die Art und die Inzidenz der Erhöhung der Lipidwerte vergleichbar mit der, die während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

Maligne Erkrankungen

Die klinischen Daten sind nicht ausreichend, um die potenzielle Inzidenz von malignen Erkrankungen nach Exposition mit RoActemra zu beurteilen. Derzeit werden Untersuchungen zur Langzeitsicherheit durchgeführt.

Hautreaktionen

Nach der Markteinführung gab es seltene Berichte über Stevens-Johnson-Syndrom.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur limitierte Daten zu Überdosierungen mit RoActemra vor. Ein Fall einer versehentlichen Überdosierung wurde bei einer Patientin mit multiplem Myelom beobachtet, die eine einmalige intravenös verabreichte Dosis von 40 mg/kg erhielt. Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Bei gesunden Freiwilligen, die Dosen von bis zu 28 mg/kg erhielten, wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet, wenngleich dosislimitierende Neutropenie beobachtet wurde.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren; ATC-Code: L04AC07.

Wirkmechanismus

Tocilizumab bindet spezifisch sowohl an lösliche als auch an membrangebundene IL-6-Rezeptoren (sIL-6R und mIL-6R). Es wurde gezeigt, dass Tocilizumab die sIL-6R- und mIL-6R-vermittelte Signaltransduktion inhibiert. IL-6 ist ein pleiotropes, proinflammatorisches Zytokin, das von einer Vielzahl verschiedener Zelltypen, wie T- und B-Zellen, Monozyten und Fibroblasten, produziert wird. IL-6 ist an verschiedenen physiologischen Prozessen, wie der T-Zell-Aktivierung, Induktion der Sekretion von Immunglobulinen, Induktion der Synthese von hepatischen Akut-Phase-Proteinen und Stimulation der Hämatopoese, beteiligt. IL-6 wird mit der Entstehung von Krankheiten in Verbindung gebracht, einschließlich entzündlicher Erkrankungen, Osteoporose und Neoplasien.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Prüfungen mit RoActemra wurde eine rasche Abnahme des CRP, der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), des Serum-Amyloid-Proteins A (SAA) und des Fibrinogens beobachtet. Entsprechend der Wirkung auf die Akut-Phase-Reaktanten wurde eine Reduktion der Thrombozytenanzahl, die innerhalb der normalen Grenzen lag, mit RoActemra in Verbindung gebracht. Aufgrund der durch RoActemra induzierten verminderten Wirkung von IL-6 auf die Hepcidin-Produktion, die zu einer erhöhten Verfügbarkeit von Eisen führt, wurde ein Anstieg der Hämoglobinwerte beobachtet. Bei den mit RoActemra behandelten Patienten zeigte sich bereits nach 2 Wochen ein Rückgang der CRP-Werte auf Werte innerhalb des Normalbereichs, der während der Behandlung andauerte.

In der klinischen Studie WA28119 zur RZA wurden ähnlich rasche Abnahmen des CRP und der ESR bei gleichzeitig leichten Anstiegen der Konzentration des mittleren korpuskulären Hämoglobingehalts (MCH) beobachtet. Bei gesunden Freiwilligen, denen 2 mg/kg bis 28 mg/kg RoActemra intravenös und 81 mg bis 162 mg subkutan verabreicht wurden, fiel die absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten 2 bis 5 Tage nach der Verabreichung auf den niedrigsten Wert ab. Danach stieg die Anzahl neutrophiler Granulozyten dosisabhängig wieder auf den Ausgangswert an.

Patienten zeigen nach Verabreichung von RoActemra eine mit gesunden Patienten vergleichbare Verringerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten (siehe Abschnitt 4.8).

Subkutane Anwendung

RA

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von subkutan verabreichtem RoActemra im Hinblick auf die Linderung der Anzeichen und Symptome von RA und dem radiologischen Ansprechen wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studien untersucht. In die Studie I (SC-I) wurden nur Patienten > 18 Jahre mit einer anhand der ACR-Kriterien diagnostizierten mittelschweren bis schweren aktiven RA eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Einschlusses mindestens vier druckschmerzempfindliche und vier geschwollene Gelenke aufwiesen. Alle Patienten erhielten als Basismedikation nicht-biologische DMARDs. In die Studie II (SC-II) wurden nur Patienten > 18 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, diagnostiziert auf Basis der ACR-Kriterien, eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Einschlusses mindestens acht druckschmerzempfindliche und sechs geschwollene Gelenke aufwiesen.

Eine Umstellung von der intravenösen Gabe mit 8 mg/kg alle vier Wochen zur subkutanen Anwendung mit 162 mg jede Woche verändert die Exposition des Patienten. Das Ausmaß variiert abhängig vom Körpergewicht des Patienten (erhöht bei Patienten mit geringem Körpergewicht und verringert bei Patienten mit hohem Körpergewicht), aber das klinische Ergebnis entspricht dem intravenös behandelten Patienten.

Klinisches Ansprechen

In der Studie SC-I wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA untersucht, die ein unzureichendes klinisches Ansprechen auf ihre bestehende rheumatologische Behandlung, einschließlich einem oder mehreren DMARD(s), hatten. Ungefähr 20 % dieser Patienten hatten in der Anamnese ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens einen TNF-Inhibitor. In der Studie SC-I wurden 1.262 Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder RoActemra subkutan 162 mg einmal pro Woche oder RoActemra intravenös 8 mg/kg alle vier Wochen, jeweils in Kombination mit nicht-biologischen DMARD(s), zugeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie war der Unterschied im Anteil der Patienten, die ein ACR20-Ansprechen in Woche 24 erreichten. Die Ergebnisse der Studie SC-I sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: ACR-Ansprechen in Studie SC-I (% Patienten) in Woche 24

	SC-I ^a	
	TCZ s.c. 162 mg einmal pro Woche + DMARD n = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR20 Woche 24	69,4 %	73,4 %
Gewichteter Unterschied (95%-KI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 Woche 24	47,0 %	48,6 %
Gewichteter Unterschied (95%-KI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 Woche 24	24,0 %	27,9 %
Gewichteter Unterschied (95%-KI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = Tocilizumab

^a Per-Protokoll-Population

Die Patienten in Studie SC-I hatten bei Studieneinschluss einen mittleren Disease Activity Score (DAS28) von 6,6 im subkutanen und 6,7 im intravenösen Arm. In Woche 24 wurde eine signifikante Verringerung des DAS28 vom Ausgangswert (mittlere Verbesserung) um 3,5 in beiden Behandlungsarmen beobachtet, und ein vergleichbarer Anteil der Patienten erreichte eine klinische Remission des DAS28 (DAS28 < 2,6), nämlich 38,4 % im subkutanen Arm und 36,9 % im intravenösen Arm.

Radiologisches Ansprechen

Das radiologische Ansprechen auf subkutan verabreichtes RoActemra wurde in einer doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studie bei Patienten mit aktiver RA bewertet (SC-II). In der Studie SC-II wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA mit unzureichendem klinischen Ansprechen auf ihre bestehende rheumatologische Behandlung, einschließlich einem oder mehreren DMARD(s), untersucht. Von diesen Patienten hatten ungefähr 20 % in der Anamnese ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens einen TNF-Inhibitor. Die Patienten mussten > 18 Jahre sein und eine anhand der ACR-Kriterien diagnostizierte aktive RA mit mindestens acht druckschmerzempfindlichen und sechs geschwollenen Gelenken zum Zeitpunkt des Einschlusses aufweisen. In der Studie SC-II wurden 656 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder RoActemra 162 mg subkutan alle zwei Wochen oder Placebo zugeteilt, jeweils in Kombination mit nicht-biologischen DMARD(s).

In Studie SC-II wurde die Verhinderung von Gelenkschädigungen radiologisch bewertet und anhand der Veränderung des nach van der Heijde modifizierten mittleren Sharp-Gesamtscores (mTSS) verglichen mit den Ausgangswerten dargestellt. In Woche 24 wurde eine Verhinderung von Gelenkschädigungen gezeigt, wobei Patienten mit RoActemra subkutan im Vergleich zu Placebo eine signifikant verringerte radiologische Progression aufwiesen (mittlere mTSS von 0,62 vs. 1,23; p = 0,0149 [van Elteren]). Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen überein, die bei mit RoActemra intravenös behandelten Patienten beobachtet wurden.

In Studie SC-II betrug in Woche 24 bei mit RoActemra subkutan alle zwei Wochen behandelten Patienten der ACR20 60,9 %, der ACR50 39,8 % und der ACR70 19,7 %; im Vergleich dazu betrug bei mit Placebo behandelten Patienten der ACR20 31,5 %, der ACR50 12,3 % und der ACR70 5,0 %. Patienten in den subkutanen Armen hatten als Ausgangswert einen mittleren DAS28 von 6,7 und in den Placeboarmen von 6,6. In Woche 24 wurde eine signifikante Reduktion des DAS28 vom Ausgangswert um 3,1 im subkutanen und 1,7 im Placeboarm beobachtet. Ein DAS28 < 2,6 wurde im subkutanen Arm bei 32,0 % der Patienten und bei 4,0 % im Placeboarm beobachtet.

Gesundheitsbezogene Ergebnisse und Lebensqualität

In Studie SC-I betrug der mittlere Abfall des HAQ-DI vom Ausgangswert bis Woche 24 sowohl im subkutanen als auch intravenösen Arm 0,6. Der Anteil an Patienten, die in Woche 24 eine klinisch

relevante Verbesserung in Bezug auf den HAQ-DI Score hatten (Veränderung vom Ausgangswert von $\geq 0,3$ Einheiten), war im subkutanen (65,2 %) und intravenösen (67,4 %) Arm vergleichbar, mit einem gewichteten Unterschied der Anteile von -2,3 % (95%-KI -8,1; 3,4). Beim SF-36 betrug die mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 des Scores der mentalen Komponente im subkutanen Arm 6,22 und im intravenösen Arm 6,54; die Veränderung des Scores der physischen Komponente war ebenfalls vergleichbar mit 9,49 im subkutanen Arm und 9,65 im intravenösen Arm.

In Studie SC-II war der mittlere Abfall des HAQ-DI vom Ausgangswert bis Woche 24 bei Patienten, die RoActemra alle zwei Wochen subkutan erhielten, signifikant höher (0,4) im Vergleich zu Placebo (0,3). Der Anteil an Patienten, die in Woche 24 eine klinisch relevante Verbesserung in Bezug auf den HAQ-DI Score hatten (Veränderung vom Ausgangswert von $\geq 0,3$ Einheiten), war im Arm mit RoActemra subkutan jede zweite Woche höher (58 %) im Vergleich zu Placebo (46,8 %). Der SF-36 (mittlere Veränderung der Scores der mentalen und physischen Komponente) war in der Gruppe mit RoActemra subkutan signifikant höher (6,5 und 5,3) im Vergleich zu Placebo (3,8 und 2,9).

sJIA (s.c.)

Klinische Wirksamkeit

Eine 52-wöchige offene multizentrische PK/PD- und Sicherheitsstudie (WA28118) wurde bei pädiatrischen Patienten mit sJIA im Alter von 1 bis 17 Jahren durchgeführt, um die geeignete Dosis von RoActemra subkutan zu bestimmen, mit der vergleichbare PK-, PD- und Sicherheitsprofile zur intravenösen Anwendung erzielt werden.

Geeignete Patienten erhielten RoActemra in Abhängigkeit vom Körpergewicht, wobei Patienten mit einem Gewicht von ≥ 30 kg ($n = 26$) 162 mg RoActemra einmal pro Woche (qw) und Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg ($n = 25$) 162 mg RoActemra alle 10 Tage (Q10D; $n = 8$) oder alle 2 Wochen (q2w; $n = 17$) über 52 Wochen erhielten. Von diesen 51 Patienten waren 26 (51 %) noch nicht mit RoActemra behandelt worden und 25 (49 %) hatten bereits RoActemra intravenös erhalten und wechselten zu Studienbeginn zu RoActemra subkutan.

Explorative Wirksamkeitsergebnisse zeigten, dass RoActemra subkutan während des gesamten Studienverlaufs bei Patienten in beiden Körpergewichtsgruppen (unter 30 kg und ≥ 30 kg) alle explorativen Wirksamkeitsparameter einschließlich Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71 für TCZ-naive Patienten verbesserte und alle explorativen Wirksamkeitsparameter für Patienten aufrechterhielt, die von RoActemra intravenös auf RoActemra subkutan umgestellt hatten.

pJIA (s.c.)

Eine 52-wöchige offene multizentrische PK-, PD- und Sicherheitsstudie wurde mit pädiatrischen Patienten mit pJIA im Alter von 1 bis 17 Jahren durchgeführt, um die geeignete Dosis von RoActemra subkutan zu bestimmen, mit der vergleichbare PK-, PD- und Sicherheitsprofile zur intravenösen Anwendung erzielt werden.

Geeignete Patienten erhielten Tocilizumab in Abhängigkeit von ihrem Körpergewicht. Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg ($n = 25$) erhielten 162 mg RoActemra alle zwei Wochen (q2w) und Patienten mit einem Körpergewicht von unter 30 kg ($n = 27$) erhielten 162 mg RoActemra alle drei Wochen (q3w) über 52 Wochen. Von diesen 52 Patienten waren 37 (71 %) noch nicht mit RoActemra behandelt worden und 15 (29 %) hatten bereits RoActemra intravenös erhalten und wechselten zum Baseline Zeitpunkt zu RoActemra subkutan.

Die subkutanen RoActemra Schemata von 162 mg q3w für Patienten mit einem Körpergewicht von unter 30 kg und 162 mg q2w für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg führen zu PK-Expositionen und PD-Ansprechen, die vergleichbare Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse erzielen, wie sie mit der zugelassenen intravenösen Darreichungsform von RoActemra zur Behandlung der pJIA erzielt werden.

Exploratorische Wirksamkeitsergebnisse zeigten, dass RoActemra subkutan den medianen Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71 bei mit RoActemra nicht vorbehandelten Patienten verbesserte und bei Patienten, die von der intravenösen zu der subkutanen Behandlung mit RoActemra

wechselten, den medianen JADAS-71 über die gesamte Studienlaufzeit in beiden Körpergewichts-Gruppen (unter 30 kg und ≥ 30 kg) aufrecht erhielt.

RZA (s.c.)

Klinische Wirksamkeit

Die Studie WA28119 war eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Überlegenheitsstudie der Phase III zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von RoActemra bei Patienten mit RZA.

Es wurden 251 Patienten mit beginnender oder rezidivierender RZA aufgenommen und einer von vier Behandlungsgruppen zugewiesen. Die Studie bestand aus einem 52-wöchigen, verblindeten Zeitraum (Teil 1), gefolgt von einem 104-wöchigen offenen Erweiterungszeitraum (Teil 2). Der Zweck von Teil 2 war die Beschreibung der Langzeitsicherheit und der anhaltenden Wirksamkeit nach einer 52-wöchigen RoActemra Therapie sowie die Untersuchung der Rezidivrate und der Notwendigkeit einer RoActemra Therapie über 52 Wochen hinaus. Außerdem sollten Erkenntnisse darüber gewonnen werden, inwieweit durch RoActemra langfristig der Corticosteroideinsatz reduziert werden kann.

Es wurden zwei subkutane RoActemra Dosierungen (162 mg einmal wöchentlich und 162 mg alle 2 Wochen) mit zwei verschiedenen Placebo-Kontrollgruppen im Randomisierungsverhältnis 2:1:1:1 verglichen.

Alle Patienten erhielten eine Glucocorticoid-Basismedikation (Prednison). In beiden RoActemra Gruppen und in einer der Placebo-Gruppen wurde eine vorgegebene Prednison-Ausschleithherapie über 26 Wochen angewendet. In der zweiten Placebo-Gruppe wurde eine vorgegebene Prednison-Ausschleithherapie über 52 Wochen angewendet, was eher der allgemeinen Behandlungspraxis entspricht.

Die Dauer der Glucocorticoid-Therapie während des Screenings und vor Beginn der Behandlung mit RoActemra (oder Placebo) war in allen 4 Behandlungsgruppen ähnlich (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Dauer der Glucocorticoid-Therapie während des Screenings in Studie WA28119

	Placebo + 26 Wochen Prednison Ausschleithherapie n = 50	Placebo + 52 Wochen Prednison Ausschleithherapie n = 51	RoActemra 162 mg s.c. wöchentlich + 26 Wochen Prednison Ausschleithherapie n = 100	RoActemra 162 mg s.c. alle zwei Wochen + 26 Wochen Prednison Ausschleithherapie n = 49
Dauer (Tage)				
Mittel (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Median	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, gemessen als Anteil der Patienten, die in Woche 52 eine steroidfreie anhaltende Remission unter RoActemra plus 26 Wochen Prednison-Ausschleithherapie verglichen mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleithherapie erreichten, wurde erfüllt (siehe Tabelle 4).

Auch der wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt wurde erfüllt, welcher den Anteil der Patienten gemessen hat, die in Woche 52 eine anhaltende Remission unter RoActemra plus 26 Wochen Prednison-Ausschleithherapie verglichen mit Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleithherapie erreichten (siehe Tabelle 4).

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter, überlegener Behandlungseffekt zugunsten von RoActemra gegenüber Placebo zur Erreichung einer steroidfreien anhaltenden Remission in Woche 52 unter

RoActemra plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie im Vergleich zu Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie und zu Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie.

In Tabelle 4 wird der Anteil der Patienten aufgeführt, die in Woche 52 eine anhaltende Remission erreicht hatten.

Sekundäre Endpunkte

Die Beurteilung der Zeit bis zum ersten RZA-Schub zeigte ein signifikant geringeres Schubrisiko in der Gruppe mit RoActemra subkutan wöchentlich im Vergleich zu den Gruppen mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie und Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie sowie in der Gruppe mit RoActemra subkutan alle 2 Wochen im Vergleich zur Gruppe mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie (beim Vergleich auf einem Signifikanzniveau von 0,01). RoActemra subkutan wöchentlich zeigte auch eine klinisch bedeutsame Abnahme des Schubrisikos im Vergleich zu Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie, und zwar sowohl bei Patienten, die mit rezidivierender RZA in die Studie aufgenommen wurden, als auch bei Patienten mit beginnender RZA zu Studienbeginn (Tabelle 4).

Kumulative Glucocorticoid-Dosis

Die kumulative Prednison-Dosis in Woche 52 war signifikant niedriger in den beiden RoActemra-Gruppen verglichen mit den beiden Placebo-Gruppen (Tabelle 4). In einer separaten Analyse der Patienten, die während der ersten 52 Wochen Prednison als Bedarfsmedikation (Escape) zur Behandlung von RZA-Schüben erhalten hatten, variierte die kumulative Prednison-Dosis stark. Der Median der Dosen für Patienten, die eine Escape-Therapie mit Glucocorticoiden in den Gruppen mit RoActemra wöchentlich bzw. alle 2 Wochen erhielten, lagen bei 3.129,75 mg bzw. 3.847 mg. Beide Werte sind deutlich niedriger als der Median der unter der Escape-Glucocorticoid-Therapie verwendeten Dosen in den Gruppen mit Placebo plus 26 Wochen bzw. Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie von 4.023,5 mg bzw. 5.389,5 mg.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse der Studie WA28119

	Placebo + 26 Wochen Prednison- Ausschleich- therapie n = 50	Placebo + 52 Wochen Prednison- Ausschleich- therapie n = 51	RoActemra 162 mg subkutan wöchentlich + 26 Wochen Prednison- Ausschleichtherapie n = 100	RoActemra 162 mg subkutan alle 2 Wochen + 26 Wochen Prednison- Ausschleichtherapie n = 49
Primärer Endpunkt				
****Anhaltende Remission (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+26)				
Responder in Woche 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nicht korrigierte Unterschiede in Anteilen (99,5%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Wichtigster sekundärer Endpunkt				
Anhaltende Remission (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+52)				
Responder in Woche 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nicht korrigierte Unterschiede in Anteilen (99,5%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
Weitere sekundäre Endpunkte				
Zeit bis zum ersten RZA-Schub ¹ (Tocilizumab- Gruppen vs. Placebo+26) HR (99%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)

	Placebo + 26 Wochen Prednison- Ausschleich- therapie n = 50	Placebo + 52 Wochen Prednison- Ausschleich- therapie n = 51	RoActemra 162 mg subkutan wöchentlich + 26 Wochen Prednison- Ausschleichtherapie n = 100	RoActemra 162 mg subkutan alle 2 Wochen + 26 Wochen Prednison- Ausschleichtherapie n = 49
Zeit bis zum ersten RZA-Schub ¹ (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+52) HR (99%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Zeit bis zum ersten RZA-Schub ¹ (Patienten mit Rezidiv; Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+26) HR (99%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Zeit bis zum ersten RZA-Schub ¹ (Patienten mit Rezidiv; Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+52) HR (99%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Zeit bis zum ersten RZA-Schub ¹ (Patienten mit Krankheitsbeginn; Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+26) HR (99%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Zeit bis zum ersten RZA-Schub ¹ (Patienten mit Krankheitsbeginn; Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+52) HR (99%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Kumulative Glucocorticoid-Dosis (mg)				
Median in Woche 52 (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+26 ²)	3.296,00	Entfällt.	1.862,00*	1.862,00*
Median in Woche 52 (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+52 ²)	Entfällt.	3.817,50	1.862,00*	1.862,00*
Explorative Endpunkte				
Annualisierte Rezidivrate, Woche 52 [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Mittel (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (Signifikanzschwellenwert für primäre und wichtigste sekundäre Prüfungen auf Überlegenheit)

*** Beschreibender p-Wert < 0,005

**** **Schub: Wiederauftreten von RZA-Anzeichen oder -Symptomen und/oder ESR ≥30 mm/h** – Erhöhung der Prednison-Dosis nötig

Remission: Abwesenheit von Schüben und Normalisierung des CRP

Anhaltende Remission: Remission von Woche 12 bis Woche 52 – Patienten müssen die im Protokoll definierte Prednison-Ausschleichtherapie einhalten

¹ Analyse der Zeit (in Tagen) zwischen klinischer Remission und erstem Krankheitsschub

² p-Werte werden mit einer Van-Elteren-Analyse für nicht parametrische Daten bestimmt

[§] Es wurden keine statistischen Analysen durchgeführt

HR = Hazard Ratio

KI = Konfidenzintervall

Behandlungsergebnisse bezüglich der Lebensqualität

In Studie WA28119 wurden die Ergebnisse des Fragebogens SF-36 in körperliche und mentale Gesamtwerte (physical/mental component summary scores, PCS bzw. MCS) unterteilt. Die mittlere Veränderung des PCS von Studienbeginn bis Woche 52 war in den Gruppen mit RoActemra wöchentlich und alle 2 Wochen höher (stärkere Verbesserung) [4,10 bzw. 2,76] als in den beiden Placebo-Gruppen [Placebo plus 26 Wochen: -0,28, Placebo plus 52 Wochen: -1,49]. Allerdings zeigte nur der Vergleich zwischen der Gruppe mit RoActemra wöchentlich plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie und der Gruppe mit Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie (5,59; 99%-KI: 8,6; 10,32) einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,0024$). Die mittlere Veränderung des MCS von Studienbeginn bis Woche 52 war in den Gruppen mit RoActemra wöchentlich und alle 2 Wochen höher [7,28 bzw. 6,12] als in der Gruppe mit Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie [2,84] (allerdings waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant [$p = 0,0252$ für wöchentlich, $p = 0,1468$ für alle 2 Wochen]) und ähnlich hoch wie in der Gruppe mit

Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie [6,67].

Die generelle Beurteilung der Krankheitsaktivität durch die Patienten wurde mit einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 100 mm erfasst. Die mittlere Veränderung der generellen Patienten-VAS von Studienbeginn bis Woche 52 war niedriger (stärkere Verbesserung) in den Gruppen mit RoActemra wöchentlich und alle 2 Wochen [-19,0 bzw. -25,3] als in beiden Placebo-Gruppen [Placebo plus 26 Wochen: -3,4, Placebo plus 52 Wochen: -7,2], aber nur die Gruppe mit RoActemra alle 2 Wochen plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Placebo-Gruppen [$p = 0,0059$ für Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie und $p = 0,0081$ für Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie].

Für alle Gruppen wurden die Änderungen der FACIT-Fatigue-Werte von Studienbeginn bis Woche 52 berechnet. Es ergaben sich folgende mittlere [SD] Änderungen: RoActemra wöchentlich plus 26 Wochen 5,61 [10,115], RoActemra alle 2 Wochen plus 26 Wochen 1,81 [8,836], Placebo plus 26 Wochen 0,26 [10,702] und Placebo plus 52 Wochen -1,63 [6,753].

Die Änderungen in den Werten des EQ5D von Studienbeginn bis Woche 52 betrugen bei RoActemra wöchentlich plus 26 Wochen 0,10 [0,198], bei RoActemra alle 2 Wochen plus 26 Wochen 0,05 [0,215], bei Placebo plus 26 Wochen 0,07 [0,293] und bei Placebo plus 52 Wochen -0,02 [0,159].

Sowohl für FACIT-Fatigue als auch für EQ5D stehen höhere Werte für eine Verbesserung.

Intravenöse Anwendung

RA

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von RoActemra in Hinblick auf eine Linderung von Anzeichen und Symptomen einer RA wurde in fünf randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studien untersucht. In die Studien I – V wurden Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit aktiver RA eingeschlossen, die auf der Basis der Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) diagnostiziert wurden und die zum Zeitpunkt des Einschlusses mindestens acht druckschmerzempfindliche und sechs geschwollene Gelenke aufwiesen.

In Studie I wurde RoActemra alle vier Wochen intravenös als Monotherapie verabreicht. In den Studien II, III und V wurde RoActemra intravenös alle vier Wochen in Kombination mit MTX vs. Placebo und MTX verabreicht. In Studie IV wurde RoActemra intravenös alle 4 Wochen in Kombination mit anderen DMARDs vs. Placebo und andere DMARDs verabreicht. Der primäre Endpunkt für jede dieser fünf Studien war der Anteil der Patienten, die in Woche 24 ein ACR20-Ansprechen erreichten.

In Studie I wurden 673 Patienten untersucht, die während 6 Monaten vor der Randomisierung nicht mit MTX behandelt worden waren und die eine vorangegangene Behandlung mit MTX nicht aufgrund klinisch bedeutender toxischer Wirkungen oder mangelndem Ansprechen abgebrochen hatten. Die Mehrzahl der Patienten (67 %) war MTX-naiv. RoActemra wurde in Dosen von 8 mg/kg alle vier Wochen als Monotherapie verabreicht. Die Vergleichsgruppe erhielt wöchentlich MTX (dosistitriert von 7,5 mg bis zu einem Maximum von 20 mg wöchentlich, über einen Zeitraum von acht Wochen).

In Studie II, einer 2-Jahresstudie mit geplanten Analysen in Woche 24, Woche 52 und Woche 104, wurden 1.196 Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen auf MTX hatten, untersucht. RoActemra in Dosen von 4 mg/kg oder 8 mg/kg oder Placebo wurden während 52 Wochen alle vier Wochen als verblindete Therapie in Kombination mit einer stabilen MTX-Dosis (10 mg – 25 mg wöchentlich) verabreicht. Nach Woche 52 konnten alle Patienten eine unverblindete Behandlung mit 8 mg/kg RoActemra erhalten. Von jenen Patienten, die die Studie beendeten und die ursprünglich in die Placebo + MTX-Gruppe randomisiert worden waren, erhielten 86 % im Jahr 2 unverblindet 8 mg/kg RoActemra. Der primäre Endpunkt in Woche 24 war der Anteil von Patienten, die die Kriterien eines ACR20-Ansprechens erfüllten. Zusätzliche primäre Endpunkte waren die Prävention von Gelenkschädigungen und die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit in Woche 52 und

Woche 104.

In Studie III wurden 623 Patienten untersucht, die ein unzureichendes klinisches Ansprechen auf MTX hatten. Dosen von 4 mg/kg oder 8 mg/kg RoActemra oder Placebo wurden alle 4 Wochen in Kombination mit einer stabilen MTX-Dosis (10 mg bis 25 mg wöchentlich) verabreicht.

In Studie IV wurden 1.220 Patienten untersucht, die ein unzureichendes Ansprechen auf ihre bestehende Rheumatherapie mit einem oder mehreren DMARDs hatten. Dosen von 8 mg/kg RoActemra oder Placebo wurden alle vier Wochen in Kombination mit einer stabilen Therapie mit DMARDs verabreicht.

In Studie V wurden 499 Patienten untersucht, die ein unzureichendes klinisches Ansprechen auf eine oder mehrere Behandlungen mit TNF-Inhibitoren hatten oder diese nicht vertragen haben. Die Therapie mit dem TNF-Inhibitor wurde vor der Randomisierung abgesetzt. Dosen von 4 mg/kg oder 8 mg/kg RoActemra oder Placebo wurden alle vier Wochen in Kombination mit einer stabilen MTX-Dosis (10 mg bis 25 mg wöchentlich) verabreicht.

Klinisches Ansprechen

In allen Studien hatten Patienten, die mit 8 mg/kg RoActemra behandelt wurden, nach 6 Monaten ein statistisch signifikant höheres ACR20, 50, 70 Ansprechen im Vergleich zu denen in den Kontrollgruppen (Tabelle 5). In Studie I wurde die Überlegenheit von 8 mg/kg RoActemra gegenüber der aktiven Vergleichssubstanz MTX bestätigt.

Unabhängig vom Status des Rheumafaktors, dem Alter, dem Geschlecht, der Rasse, der Anzahl der vorangegangenen Behandlungen oder dem Status der Erkrankung war der Behandlungserfolg bei den Patienten vergleichbar. Die Zeit bis zum Eintreten einer Wirkung war kurz (nur 2 Wochen) und das Ausmaß des Ansprechens nahm während der Dauer der Behandlung weiter zu. Fortgesetztes, dauerhaftes Ansprechen wurde während mehr als 3 Jahren in den offenen Verlängerungsstudien I - V gesehen.

Bei Patienten, die mit 8 mg/kg RoActemra behandelt wurden, wurden im Vergleich zu Patienten, die Placebo plus MTX oder andere DMARDs erhielten, in allen Studien signifikante Verbesserungen aller einzelner Komponenten des ACR-Ansprechens gesehen: der Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, der allgemeinen Beurteilung durch den Patienten und den Arzt, dem Ausmaß körperlicher Funktionseinschränkungen anhand des Index-Scores, der Schmerzbeurteilung und dem CRP.

Die Patienten in den Studien I – V hatten zu Beginn der Behandlung einen mittleren Disease Activity Score (DAS28) von 6,5 – 6,8. Bei den Patienten, die mit RoActemra behandelt wurden, wurden signifikante Reduktionen um 3,1 – 3,4 des zu Beginn der Behandlung bestimmten DAS28 (durchschnittliche Verbesserung) beobachtet, verglichen mit denen bei den Patienten in der Kontrollgruppe (1,3 - 2,1). Der Anteil der Patienten, die in Woche 24 eine DAS28-Remission (DAS28 < 2,6) erreichten, war bei den Patienten, die RoActemra erhielten, signifikant höher (28 % - 34 %), verglichen mit 1 % – 12 % der Patienten in der Kontrollgruppe. In Studie II erreichten 65 % der Patienten in Woche 104 einen DAS28 von < 2,6 verglichen mit 48 % der Patienten in Woche 52 und 33 % der Patienten in Woche 24.

In den zusammengefassten Daten aus den Studien II, III und IV lag der Anteil der Patienten, die ein ACR20, 50 und 70 Ansprechen erreichten, in der Gruppe, die mit 8 mg/kg Tocilizumab plus DMARD behandelt wurde, signifikant höher (59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, 18 % vs. 11 %) als bei der, die mit 4 mg/kg Tocilizumab plus DMARD behandelt wurde ($p < 0,03$). Der Anteil der Patienten, die eine DAS28-Remission (DAS28 < 2,6) erreichten, lag bei Patienten, die RoActemra 8 mg/kg plus DMARD erhielten, ebenso signifikant höher (31 % vs. 16 %) als bei Patienten, die RoActemra 4 mg/kg plus DMARD erhielten ($p < 0,0001$).

Tabelle 5: ACR-Ansprechen in kontrollierten Studien mit Placebo/MTX/DMARD (% Patienten)

Woche	Studie I AMBITION		Studie II LITHE		Studie III OPTION		Studie IV TOWARD		Studie V RADIATE	
	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 - Methotrexat

PBO - Placebo

DMARD - Disease modifying anti-rheumatic drug

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

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

Bedeutendes klinisches Ansprechen

2 Jahre nach der Behandlung mit RoActemra plus MTX erreichten 14 % der Patienten ein bedeutendes klinisches Ansprechen (Erhaltung eines ACR70-Ansprechens für 24 Wochen oder länger).

Radiologisches Ansprechen

In Studie II wurde die Verhinderung von Gelenkschädigungen bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX radiologisch bewertet und anhand der Veränderung des modifizierten Sharp-Scores und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung dargestellt. Die Verhinderung der Gelenkstrukturschäden wurde bei Patienten, die RoActemra erhielten, im Vergleich zur Kontrollgruppe durch eine signifikant geringere radiologische Progression nachgewiesen (Tabelle 6).

In der offenen Verlängerung der Studie II wurde die Hemmung der Progression struktureller Gelenkschäden bei Patienten, die RoActemra plus MTX erhielten, während des 2. Behandlungsjahres aufrechterhalten. Verglichen mit dem Ausgangswert war der Mittelwert der Veränderung in Woche 104 gemäß Gesamt-Sharp-Genant-Score signifikant geringer bei Patienten, die 8 mg/kg RoActemra plus MTX erhalten hatten ($p < 0,0001$), als bei Patienten, die in die Placebo plus MTX-Gruppe randomisiert worden waren.

Tabelle 6: Mittelwerte der radiologischen Veränderungen während 52 Wochen in Studie II

	PBO + MTX (+ TCZ ab Woche 24) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Gesamt-Sharp-Genant-Score	1,13	0,29*
Erosion Score	0,71	0,17*
JSN Score	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Methotrexat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Gelenkspaltverengung (JSN = joint space narrowing)

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

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

Nach einem Jahr Behandlung mit RoActemra plus MTX hatten 85 % der Patienten (n = 348) keine Progression der strukturellen Gelenkschäden, definiert durch eine Veränderung des Gesamt-Sharp-Scores von null oder weniger, verglichen mit 67 % der Patienten, die mit Placebo plus MTX behandelt wurden (n = 290) ($p \leq 0,001$). Dies blieb während der folgenden 2 Behandlungsjahre vergleichbar (83 %; n = 353). Bei 93 % (n = 271) der Patienten kam es zwischen Woche 52 und Woche 104 zu keiner Progression.

Gesundheitsbezogene Ergebnisse und Lebensqualität

Patienten, die mit RoActemra behandelt wurden, zeigten eine Verbesserung bei den durch die Patienten berichteten Ergebnissen (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI), Short Form-36 und Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fragebogen. Bei Patienten, die mit RoActemra behandelt wurden, wurden im Vergleich zu Patienten, die mit DMARDs behandelt wurden, statistisch signifikante Verbesserungen in Bezug auf den HAQ-DI Score beobachtet. Während der offenen Phase der Studie II blieb die Verbesserung der körperlichen Funktion bis zu 2 Jahre erhalten. In Woche 52 lag der Mittelwert der Veränderung im HAQ-DI in der Gruppe, die 8 mg/kg RoActemra plus MTX erhalten hatte, bei -0,58 verglichen mit -0,39 in der Gruppe, die Placebo plus MTX erhalten hatte. Der Mittelwert der Veränderung im HAQ-DI dauerte in Woche 104 in der Gruppe, die 8 mg/kg RoActemra plus MTX erhalten hatte, an (-0,61).

Hämoglobinwerte

Verglichen mit DMARDs wurde mit RoActemra in Woche 24 eine statistisch signifikante ($p < 0,0001$) Verbesserung der Hämoglobinwerte beobachtet. Die mittleren Hämoglobinwerte stiegen bis Woche 2 an und blieben dann bis Woche 24 auf einem normalen Niveau.

RoActemra versus Adalimumab in der Monotherapie

Bei der Studie VI (WA19924) handelt es sich um eine 24-wöchige doppelblinde Studie zum Vergleich einer RoActemra Monotherapie mit einer Adalimumab-Monotherapie, in der 326 Patienten mit RA, bei denen eine MTX-Unverträglichkeit vorlag oder eine fortgeführte Behandlung mit MTX als unangemessen erschien (einschließlich Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX), bewertet wurden. Patienten im RoActemra Arm erhielten eine intravenöse RoActemra Infusion (8 mg/kg) alle 4 Wochen (q4w) und eine subkutane Placebo-Injektion alle 2 Wochen (q2w). Patienten im Adalimumab-Arm erhielten eine subkutane Adalimumab-Injektion (40 mg) q2w und eine intravenöse Placebo-Infusion q4w.

Eine statistisch signifikante Überlegenheit wurde zugunsten des Behandlungseffekts von RoActemra im Vergleich zu Adalimumab im Hinblick auf die Kontrolle der Krankheitsaktivität, ab Baseline bis Woche 24, für den primären Endpunkt der Veränderung des DAS28 und auch für alle sekundären Endpunkte (siehe Tabelle 7) beobachtet.

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse für Studie VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) n = 162	TCZ + Placebo (SC) n = 163	p-Wert ^(a)
Primärer Endpunkt – Mittlere Veränderung ab Baseline in Woche 24			
DAS28 (bereinigter Mittelwert)	-1,8	-3,3	
Unterschied im bereinigten Mittelwert (95-%-KI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Sekundäre Endpunkte – Anteil der Patienten mit Ansprechen in Woche 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-Ansprechen, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50-Ansprechen, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70-Ansprechen, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p-Wert ist adjustiert in Bezug auf Region und Dauer der RA für alle Endpunkte und zusätzlich für den Baseline-Wert aller stetigen Endpunkte.

^b Patienten mit fehlenden Daten wurden als Therapie-Versager (non-responder) gewertet. Multiplizität unter Anwendung der Bonferroni-Holm-Methode kontrolliert

Das gesamte klinische Nebenwirkungsprofil von RoActemra und Adalimumab war ähnlich. Der Anteil an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (RoActemra 11,7 % vs. Adalimumab 9,9 %). Die Arten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im RoActemra Arm entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von RoActemra, und unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden mit einer ähnlichen Häufigkeit im Vergleich zu Tabelle 1 berichtet. Eine höhere Inzidenz von Infektionen und parasitären Erkrankungen wurde im RoActemra Arm (48 % vs. 42 %) berichtet, wobei kein Unterschied in der Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen (3,1 %) bestand. Beide Studienbehandlungen führten zu vergleichbaren Veränderungsmustern bei den Laborsicherheitsparametern (Verringerung der Anzahl der Neutrophilen und Thrombozyten, Erhöhung der ALAT, ASAT und Lipide). Das Ausmaß der Veränderung und die Häufigkeit starker Auffälligkeiten waren jedoch bei RoActemra höher als bei Adalimumab. Bei vier Patienten im RoActemra Arm (2,5 %) und zwei Patienten im Adalimumab-Arm (1,2 %) trat ein Abfall der Neutrophilenzahl vom CTC-Grad 3 oder 4 auf. Bei elf Patienten im RoActemra Arm (6,8 %) und fünf Patienten im Adalimumab-Arm (3,1 %) trat eine Erhöhung der ALAT vom CTC-Grad 2 oder höher auf. Der mittlere LDL-Anstieg ab Baseline lag bei Patienten im RoActemra Arm bei 0,64 mmol/l (25 mg/dl) und bei Patienten im Adalimumab-Arm bei 0,19 mmol/l (7 mg/dl). Die Sicherheit, die im Tocilizumab-Arm beobachtet wurde, stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil von RoActemra überein, und es wurden keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet (siehe Tabelle 1).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von RoActemra ist durch eine nicht lineare Elimination gekennzeichnet, genauer gesagt ist es eine Kombination aus linearer Clearance und Michaelis-Menten-Elimination. Der nicht lineare Teil der RoActemra-Elimination führt zu einem mehr als dosisproportionalen Anstieg der Exposition. Die pharmakokinetischen Parameter von RoActemra verändern sich im Zeitverlauf nicht. Da die Gesamt-Clearance von der RoActemra-Konzentration im Serum abhängt, ist auch die Halbwertszeit von RoActemra konzentrationsabhängig und schwankt je nach Konzentration im Serum. Die Analysen zur Populationspharmakokinetik aller bisher getesteten Patientenpopulationen ergaben keinen Zusammenhang zwischen der Clearance und dem Vorhandensein von Antikörpern gegen den Wirkstoff.

RA

Intravenöse Anwendung

Die Pharmakokinetik von RoActemra wurde anhand einer Analyse zur Populationspharmakokinetik, basierend auf den Daten von 3.552 Patienten mit RA, die während 24 Wochen entweder alle 4 Wochen mit einer einstündigen Infusion von 4 mg/kg oder 8 mg/kg RoActemra oder mit 162 mg RoActemra subkutan einmal wöchentlich oder jede zweite Woche behandelt wurden, bestimmt.

Die folgenden Parameter (vorausberechneter Mittelwert \pm Standardabweichung [SD]) wurden für eine Dosierung von 8 mg/kg RoActemra, verabreicht alle 4 Wochen, geschätzt: Steady State Area Under the Curve (AUC) = $38.000 \pm 13.000 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, minimale Serumkonzentration (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$ und maximale Serumkonzentration (C_{\max}) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$, und die Akkumulationsverhältnisse für AUC und C_{\max} waren mit 1,32 bzw. 1,09 klein. Für C_{\min} war das Akkumulationsverhältnis höher (2,49), was aufgrund des Beitrags der nicht linearen Clearance bei geringeren Konzentrationen zu erwarten war. Der Steady State wurde für C_{\max} nach der ersten Anwendung und nach 8 und 20 Wochen für AUC bzw. C_{\min} erreicht. Die AUC, C_{\min} und C_{\max} von RoActemra stiegen mit steigendem Körpergewicht. Bei einem Körpergewicht von $\geq 100 \text{ kg}$ lagen der vorausberechnete Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) der AUC, der C_{\min} und der C_{\max} von RoActemra im Steady State bei $50.000 \pm 16.800 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, beziehungsweise bei $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$ und $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$, was höher liegt als die mittleren Expositionswerte in der oben beschriebenen Patientenpopulation (d. h. alle Körpergewichte). Die Dosis-Wirkungs-Kurve flacht bei höheren Dosierungen ab, was zu geringeren Wirksamkeitsverbesserungen für jede weitere Erhöhung der RoActemra Konzentration führt, sodass klinisch bedeutende Verbesserungen der Wirksamkeit bei Patienten, die mit $> 800 \text{ mg}$ RoActemra behandelt wurden, nicht nachgewiesen werden konnten. Aus diesem Grund werden Dosierungen von über 800 mg RoActemra pro Infusion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Bei Patienten mit RA lag das zentrale Verteilungsvolumen bei 3,72 l, das periphere Verteilungsvolumen bei 3,35 l, woraus ein Verteilungsvolumen von 7,07 l im Steady State resultiert.

Elimination

Nach intravenöser Verabreichung wird RoActemra biphasisch aus dem Kreislauf eliminiert. Die Gesamt-Clearance von RoActemra war abhängig von der Konzentration und entspricht der Summe der linearen und der nicht linearen Clearance. Die lineare Clearance wurde als Parameter in der Analyse zur Populationspharmakokinetik geschätzt und lag bei 9,5 ml/h. Die konzentrationsabhängige nicht lineare Clearance spielt eine wichtige Rolle bei niedrigen Konzentrationen von RoActemra. Wenn der nicht lineare Stoffwechselweg gesättigt ist, wird die Clearance bei höheren Konzentrationen von RoActemra hauptsächlich von der linearen Clearance bestimmt.

Die $t_{1/2}$ von RoActemra war konzentrationsabhängig. Im Steady State reduzierte sich die tatsächliche $t_{1/2}$ nach Gabe einer Dosis von 8 mg/kg alle 4 Wochen mit abnehmender Konzentration innerhalb eines Dosierungsintervalls von 18 auf 6 Tage.

Linearität/Nicht-Linearität

Die pharmakokinetischen Parameter von RoActemra veränderten sich im Zeitverlauf nicht. Bei einer Dosis von 4 mg/kg bzw. 8 mg/kg alle 4 Wochen wurde ein mehr als dosisproportionaler Anstieg der AUC und C_{\min} beobachtet. C_{\max} erhöhte sich dosisproportional. Im Steady State lagen die prognostizierte AUC und C_{\min} mit 8 mg/kg um das 3,2- bzw. 30-Fache höher verglichen mit 4 mg/kg.

Subkutane Anwendung

Die Pharmakokinetik von RoActemra wurde anhand einer Analyse zur Populationspharmakokinetik basierend auf den Daten von 3.552 Patienten mit RA, die einmal pro Woche mit 162 mg subkutan, alle 2 Wochen mit 162 mg subkutan oder einmal alle 4 Wochen mit entweder 4 mg/kg oder 8 mg/kg intravenös über 24 Wochen behandelt wurden, bestimmt.

Die pharmakokinetischen Parameter von RoActemra veränderten sich im Zeitverlauf nicht. Der vorausberechnete Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) der AUC_{1Woche} im Steady State, von C_{\min} und

von C_{max} von RoActemra 162 mg wöchentlich subkutan lagen bei jeweils $7.970 \pm 3.432 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ und $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Für AUC, C_{min} und C_{max} lag das Akkumulationsverhältnis bei jeweils 6,32, 6,30 und 5,27. Für AUC, C_{min} und C_{max} wurde Steady State nach 12 Wochen erreicht.

Für die Dosis von 162 mg alle zwei Wochen lag der vorausberechnete Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) der $AUC_{2\text{Wochen}}$ im Steady State, für C_{min} und für C_{max} von RoActemra bei jeweils $3.430 \pm 2.660 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$ und $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. Für AUC, C_{min} und C_{max} lag das Akkumulationsverhältnis bei jeweils 2,67, 6,02 und 2,12. Steady State wurde für AUC und C_{min} nach 12 Wochen und für C_{max} nach 10 Wochen erreicht.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung bei Patienten mit RA lag der Zeitpunkt des Auftretens des Spitzenplasmaspiegels t_{max} von RoActemra bei 2,8 Tagen. Die Bioverfügbarkeit der subkutanen Darreichungsform betrug 79 %.

Elimination

Für Patienten mit RA beträgt die tatsächliche Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ bei wöchentlicher Anwendung von 162 mg subkutan bis zu 13 Tage und bei Anwendung von 162 mg subkutan alle zwei Wochen 5 Tage im Steady State.

sJIA

Subkutane Anwendung

Die Pharmakokinetik von RoActemra wurde anhand einer Analyse zur Populationspharmakokinetik basierend auf den Daten von 140 Patienten mit sJIA bestimmt, die mit 8 mg/kg i.v. alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von $\geq 30 \text{ kg}$), 12 mg/kg i.v. alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von $< 30 \text{ kg}$), 162 mg s.c. einmal pro Woche (Patienten mit einem Körpergewicht von $\geq 30 \text{ kg}$) oder 162 mg s.c. alle 10 Tage oder alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg) behandelt wurden.

Es liegen nur begrenzte Daten zu Expositionen nach subkutaner Verabreichung von RoActemra bei sJIA-Patienten unter 2 Jahren mit einem Körpergewicht unter 10 kg vor.

Patienten mit sJIA müssen ein Mindestkörpergewicht von 10 kg haben, wenn sie RoActemra subkutan erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 8: Vorausberechneter Mittelwert \pm SD der PK-Parameter bei Steady State nach subkutaner Anwendung bei sJIA

RoActemra PK-Parameter	162 mg qw $\geq 30 \text{ kg}$	162 mg q2w unter 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
C_{mittel} ($\mu\text{g/ml}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Akkumulation C_{max}	3,66	1,88
Akkumulation C_{min}	4,39	3,21
Akkumulation C_{mittel} oder AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 oder 2 Wochen für die beiden subkutanen Schemata

Nach subkutaner Anwendung waren bei beiden Dosierungen von 162 mg subkutan qw und q2w bis Woche 12 etwa 90 % des Steady States erreicht.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung bei Patienten mit sJIA betrug die Resorptionshalbwertszeit etwa 2 Tage und die Bioverfügbarkeit der subkutanen Darreichungsform bei Patienten mit pJIA 95 %.

Verteilung

Bei pädiatrischen Patienten mit sJIA lag das zentrale Verteilungsvolumen bei 1,87 l, das periphere Verteilungsvolumen bei 2,14 l, woraus ein Verteilungsvolumen von 4,01 l im Steady State resultiert.

Elimination

Die Gesamt-Clearance von Tocilizumab war abhängig von der Konzentration und entspricht der Summe der linearen und der nicht-linearen Clearance. Die lineare Clearance wurde als Parameter in der Analyse zur Populationspharmakokinetik geschätzt und lag bei 5,7 ml/h bei pädiatrischen Patienten mit sJIA. Bei Patienten mit sJIA beträgt die tatsächliche $t_{1/2}$ von RoActemra innerhalb eines Dosierungsintervalls im Steady State nach subkutaner Anwendung bis zu 14 Tage bei beiden Dosierungsschemata mit 162 mg subkutan qw oder 162 mg subkutan q2w.

pJIA

Subkutane Anwendung

Die Pharmakokinetik von RoActemra bei Patienten mit pJIA wurde durch eine populationspharmakokinetische Analyse bestimmt, bei der die 237 eingeschlossenen Patienten mit 8 mg/kg intravenös alle 4 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravenös alle 4 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg), 162 mg subkutan alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg) oder 162 mg subkutan alle 3 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg) behandelt wurden.

Tabelle 9: Vorausberechneter Mittelwert \pm SD der PK-Parameter bei Steady State nach subkutaner Anwendung bei pJIA

RoActemra PK-Parameter	162 mg q2w ≥ 30 kg	162 mg q3w weniger als 30 kg
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	29,4 \pm 13,5	75,5 \pm 24,1
C_{\min} ($\mu\text{g/ml}$)	11,8 \pm 7,08	18,4 \pm 12,9
C_{mittel} ($\mu\text{g/ml}$)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8
Akkumulation C_{\max}	1,72	1,32
Akkumulation C_{\min}	3,58	2,08
Akkumulation C_{mittel} oder AUC_{τ}^*	2,04	1,46

* τ = 2 Wochen bzw. 3 Wochen bei den beiden subkutanen Schemata

Nach intravenöser Anwendung waren bei der Dosierung von 10 mg/kg (KG < 30 kg) bis Woche 12 und bei der Dosierung von 8 mg/kg (KG ≥ 30 kg) bis Woche 16 etwa 90 % des Steady States erreicht. Nach subkutaner Anwendung waren bei beiden Dosierungen von 162 mg subkutan q2w und q3w bis Woche 12 etwa 90 % des Steady States erreicht.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung bei Patienten mit pJIA betrug die Resorptionshalbwertszeit etwa 2 Tage und die Bioverfügbarkeit der subkutanen Darreichungsform bei Patienten mit pJIA 96 %.

Verteilung

Bei pädiatrischen Patienten mit pJIA lag das zentrale Verteilungsvolumen bei 1,97 l, das periphere Verteilungsvolumen bei 2,03 l, woraus ein Verteilungsvolumen von 4,0 l im Steady State resultiert.

Elimination

Eine Analyse zur Populationspharmakokinetik bei Patienten mit pJIA zeigte einen Einfluss der Körpergröße auf die lineare Clearance, so dass eine körperlängsabhängige Dosierung in Betracht gezogen werden sollte (siehe Tabelle 9).

Bei Patienten mit pJIA beträgt die tatsächliche $t_{1/2}$ von RoActemra innerhalb eines Dosierungsintervalls im Steady State nach subkutaner Anwendung bis zu 10 Tage bei Patienten < 30 kg (162 mg subkutan q3w) und bis zu 7 Tage bei Patienten \geq 30 kg (162 mg subkutan q2w). Nach intravenöser Verabreichung wird Tocilizumab biphasisch aus dem Kreislauf eliminiert. Die Gesamt-Clearance von Tocilizumab war abhängig von der Konzentration und entspricht der Summe der linearen und der nicht-linearen Clearance. Die lineare Clearance wurde als Parameter in der Analyse zur Populationspharmakokinetik geschätzt und lag bei 6,25 ml/h. Die konzentrationsabhängige nicht-lineare Clearance spielt eine wichtige Rolle bei niedrigen Konzentrationen von Tocilizumab. Wenn der nicht-lineare Stoffwechselweg gesättigt ist, wird die Clearance bei höheren Konzentrationen von Tocilizumab hauptsächlich von der linearen Clearance bestimmt.

RZA

Subkutane Anwendung

Die Pharmakokinetik von RoActemra bei Patienten mit RZA wurde anhand eines Modells der Populationspharmakokinetik bestimmt, das aus den Daten eines Analysensets von 149 RZA-Patienten bestand, die 162 mg subkutan wöchentlich oder 162 mg subkutan alle 2 Wochen erhielten. Das Modell hatte die gleiche Struktur wie das bereits vorher entwickelte Modell der Populationspharmakokinetik aus Daten von RA-Patienten (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Vorausberechneter Mittelwert \pm SD der PK-Parameter bei Steady State nach subkutaner Gabe bei RZA

Tocilizumab PK-Parameter	Subkutan	
	162 mg alle 2 Wochen	162 mg wöchentlich
C_{max} (μ g/ml)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
C_{min} (μ g/ml)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
C_{mittel} (μ g/ml)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
Akkumulation C_{max}	2,18	8,88
Akkumulation C_{min}	5,61	9,59
Akkumulation C_{mittel} oder AUC_{τ}^*	2,81	10,91

* τ = 2 Wochen oder 1 Woche für die beiden subkutanen Schemata

Das Steady-State-Profil nach der wöchentlichen RoActemra-Dosierung war fast flach mit nur sehr geringen Fluktuationen zwischen Minimal- und Maximalwerten, während die RoActemra Dosierung alle 2 Wochen erheblich mehr Fluktuationen aufwies. Etwa 90 % des Steady State (AUC_{τ}) waren in der Gruppe mit Dosierung alle 2 Wochen in Woche 14 erreicht, während dies in der Gruppe mit wöchentlicher Dosierung bis Woche 17 dauerte.

Basierend auf den bisherigen pharmakokinetischen Eigenschaften sind die RoActemra Minimalkonzentrationen im Steady State in dieser Population um 50 % höher im Verhältnis zu den durchschnittlichen Konzentrationen in einem großen Datenset aus der RA-Population. Die Ursache für diesen Unterschied ist nicht bekannt. Die Unterschiede in der Pharmakokinetik werden nicht von merklichen Unterschieden in den Pharmakodynamik-Parametern begleitet, sodass die klinische Relevanz unbekannt ist.

Bei RZA-Patienten wurde bei Patienten mit geringerem Körpergewicht eine höhere Exposition beobachtet. Für die Dosierung mit 162 mg wöchentlich war die Steady-State- C_{avg} 51 % höher bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 60 kg im Vergleich zu Patienten mit einem Gewicht zwischen 60 kg und 100 kg. Für die Dosierung mit 162 mg jede zweite Woche war die stationäre C_{avg} 129 % höher bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 60 kg im Vergleich zu Patienten mit einem Gewicht zwischen 60 kg und 100 kg. Es gibt begrenzte Daten für

Patienten über 100 kg (n = 7).

Resorption

Nach subkutaner Anwendung bei Patienten mit RZA betrug die Resorptionshalbwertszeit etwa 4 Tage. Die Bioverfügbarkeit für die subkutane Darreichungsform lag bei 0,8. Der Median für T_{\max} betrug 3 Tage nach der wöchentlichen Gabe von RoActemra und 4,5 Tage nach der Gabe von RoActemra alle 2 Wochen.

Verteilung

Bei Patienten mit RZA lag das zentrale Verteilungsvolumen bei 4,09 l und das periphere Verteilungsvolumen bei 3,37 l, woraus ein Verteilungsvolumen von 7,46 l im Steady State resultiert.

Elimination

Die Gesamt-Clearance von RoActemra war konzentrationsabhängig und entspricht der Summe der linearen und der nicht linearen Clearance. Die lineare Clearance wurde als Parameter in der Analyse zur Populationspharmakokinetik geschätzt und lag bei RZA-Patienten bei 6,7 ml/h.

Bei RZA-Patienten schwankte die effektive $t_{1/2}$ von RoActemra im Steady State zwischen 18,3 und 18,9 Tagen bei einer Dosierung von 162 mg wöchentlich sowie zwischen 4,2 und 7,9 Tagen bei einer Dosierung von 162 mg alle 2 Wochen. Bei hohen Serumkonzentrationen wird die Gesamt-Clearance von RoActemra von der linearen Clearance dominiert, und aus den Schätzungen der Populationsparameter wurde eine effektive $t_{1/2}$ von etwa 32 Tagen abgeleitet.

Spezielle Populationen

Nierenfunktionsstörungen: Es wurden keine Studien zur Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von RoActemra durchgeführt. In der Analyse zur Populationspharmakokinetik hatten die meisten Patienten in den RA- und RZA-Studien eine normale Nierenfunktion oder eine leichte Nierenfunktionsstörung. Eine leichte Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance basierend auf der Cockcroft-Gault-Formel) hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von RoActemra.

Etwa ein Drittel der Patienten in der RZA-Studie hatte zu Studienbeginn eine mäßige Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance von 30 ml/min bis 59 ml/min). Bei diesen Patienten wurde kein Einfluss auf die RoActemra Exposition festgestellt.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörungen: Es wurden keine Studien zur Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von RoActemra durchgeführt.

Alter, Geschlecht und ethnische Abstammung: Analysen zur Populationspharmakokinetik bei Patienten mit RA und RZA zeigten, dass Alter, Geschlecht und ethnische Abstammung die Pharmakokinetik von RoActemra nicht beeinflussen.

Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analyse bei Patienten mit sJIA und pJIA bestätigten, dass die Körpergröße die einzige Kovariate ist, die eine nennenswerte Wirkung auf die Pharmakokinetik von RoActemra hat, einschließlich der Elimination und Resorption, sodass eine körperrgewichtabhängige Dosierung in Betracht gezogen werden sollte (siehe Tabellen 8 und 9).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Karzinogenitätsstudien wurden mit Tocilizumab nicht durchgeführt, da mit monoklonalen IgG1-Antikörpern kein intrinsisches karzinogenes Potenzial in Verbindung gebracht wird.

Die verfügbaren präklinischen Daten zeigen die Wirkung von IL-6 auf die maligne Progression und die Apoptoseresistenz gegen verschiedene Krebsarten. Diese Daten deuten nicht auf ein relevantes Risiko für die Krebsentstehung und Progression unter einer Therapie mit RoActemra hin. Außerdem wurden in einer Studie zur Langzeittoxizität über 6 Monate bei Cynomolgus-Affen oder bei Mäusen mit IL-6-Mangel keine proliferativen Läsionen beobachtet.

Verfügbare präklinische Daten weisen nicht auf eine Auswirkung einer Behandlung mit RoActemra auf die Fruchtbarkeit hin. In einer Langzeit-Toxizitätsstudie bei Cynomolgus-Affen wurde keine Auswirkung auf die endokrine Aktivität und die Organe des Reproduktionssystems beobachtet, und die Reproduktionsaktivität IL-6-defizienter Mäuse war nicht beeinträchtigt. Wenn Cynomolgus-Affen RoActemra während der frühen Trächtigkeit verabreicht wurde, wurde keine direkte oder indirekte schädigende Auswirkung auf die Trächtigkeit oder die embryonale/fetale Entwicklung beobachtet. Unter hoher systemischer Exposition ($> 100 \times$ Dosierung beim Menschen) wurde in der 50-mg/kg/Tag-Hochdosisgruppe, verglichen mit Placebo oder anderen Niedrigdosisgruppen, jedoch eine leichte Erhöhung der Fehlgeburten/embryofetalen Todesfälle beobachtet. Auch wenn IL-6 kein entscheidendes Zytokin für das fetale Wachstum oder die immunologische Kontrolle der maternal-fetalen Schnittstelle zu sein scheint, kann ein Zusammenhang dieser Ergebnisse mit RoActemra nicht ausgeschlossen werden.

Die Behandlung mit einem murinen Analogon löste bei juvenilen Mäusen keine Toxizität aus. Insbesondere ergab sich keine Beeinträchtigung des Knochenwachstums, der Immunfunktion und der Geschlechtsreife.

Bei Cynomolgus-Affen deutet das nicht-klinische Sicherheitsprofil von RoActemra nicht auf einen Unterschied zwischen der intravenösen und der subkutanen Art der Anwendung hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Histidin
L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat
L-Arginin/L-Argininhydrochlorid
L-Methionin
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$). Nicht einfrieren. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann die Fertigspritze bis zu 2 Wochen bei maximal 30 °C aufbewahrt werden.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,9 ml Lösung in einer Fertigspritze (Glasart I) mit fester Nadel. Die Spritze wird mit einem festen Nadelschutz (Elastomerdichtung mit Polypropylenhülle) und einem Kolbenstopper (Butylgummi mit Fluoresin überzogen) verschlossen.

Packungsgrößen mit 4 Fertigspritzen und 12 (3 x 4) Fertigspritzen (Bündelpackung).
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

RoActemra wird in einer Fertigspritze mit Nadelsicherheitsvorrichtung zur einmaligen Anwendung abgegeben. Nachdem die Fertigspritze aus dem Kühlschrank entnommen wurde, soll sie mindestens 25 bis 30 Minuten zur Erwärmung bei Raumtemperatur (18 °C bis 28 °C) liegen, bevor RoActemra injiziert wird. Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden. Nachdem die Schutzkappe entfernt wurde, muss die Injektion innerhalb von 5 Minuten erfolgen, um zu verhindern, dass das Arzneimittel austrocknet und die Nadel verstopft. Wenn die Fertigspritze nicht innerhalb von 5 Minuten nach Entfernen der Kappe verwendet wird, müssen Sie sie in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen und eine neue Fertigspritze verwenden.

Wenn Sie nach dem Einstechen der Nadel den Kolben nicht herunterdrücken können, müssen Sie die Fertigspritze in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen und eine neue Fertigspritze verwenden.

Nicht verwenden, wenn das Arzneimittel trüb ist oder Partikel enthält, eine andere Farbe als farblos oder schwach gelb hat oder ein Teil der Fertigspritze beschädigt aussieht.

Eine vollständige Anleitung zur Anwendung von RoActemra in einer Fertigspritze ist in der Packungsbeilage enthalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Januar 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RoActemra 162 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 162 mg RoActemra (Tocilizumab) in 0,9 ml.

RoActemra ist ein rekombinanter, humanisierter, anti-humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Subklasse G1 (IgG1), der gegen lösliche und membrangebundene Interleukin-6-Rezeptoren gerichtet ist.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einem Fertigpen (ACTPen).

Farblose bis schwach gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

RoActemra ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), indiziert für:

- die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.
- die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver RA, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor(TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

RoActemra kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.

RoActemra vermindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

RoActemra ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit nicht steroidal Antiphlogistika (NSAs) und systemischen Corticosteroiden angesprochen haben (siehe Abschnitt 4.2).

RoActemra kann als Monotherapie (falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint) oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht werden.

RoActemra ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthritis) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben (siehe Abschnitt 4.2).

RoActemra kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.

RoActemra ist indiziert für die Behandlung der Riesenzellarteriitis (RZA) bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die subkutane Darreichungsform von Tocilizumab wird mit einem Fertigpen zur einmaligen Anwendung verabreicht. Die Behandlung sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der RA, sJIA, pJIA und/oder RZA erfahrenen Arzt begonnen werden.

Der Fertigpen sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen < 12 Jahre angewendet werden, da aufgrund des dünneren Unterhautzellgewebes das potenzielle Risiko einer intramuskulären Injektion besteht. Die erste Injektion sollte unter Aufsicht von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal durchgeführt werden. Erst nach angemessener Unterweisung bezüglich der Injektionstechnik können Patienten oder Eltern/Erziehungsberechtigte die Injektion von RoActemra selber vornehmen, und sofern ihr Arzt entscheidet, dass dies angemessen ist und der Patient oder die Eltern/Erziehungsberechtigten einer medizinischen Nachbeobachtung, falls notwendig, zustimmen.

Patienten, die von der intravenösen auf die subkutane Darreichungsform von Tocilizumab wechseln, sollten die erste subkutane Dosis zum Zeitpunkt der nächsten geplanten intravenösen Dosis unter Aufsicht von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal anwenden.

Alle Patienten, die mit RoActemra behandelt werden, sollten den Patientenpass erhalten.

Die Eignung des Patienten oder der Eltern/Erziehungsberechtigten für eine subkutane Anwendung zu Hause sollte überprüft und die Patienten oder Eltern/Erziehungsberechtigten angewiesen werden, wenn bei ihnen Symptome einer allergischen Reaktion auftreten, einen Arzt zu informieren, bevor die nächste Dosis angewendet wird. Die Patienten müssen sofort einen Arzt aufsuchen, wenn sie Symptome einer schwerwiegenden allergischen Reaktion entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

RA

Die empfohlene Dosierung beträgt 162 mg subkutan einmal pro Woche.

Bezüglich einer Umstellung der Patienten von der intravenösen Darreichungsform von RoActemra auf die subkutane Darreichungsform von RoActemra als Fixdosis sind nur begrenzte Daten verfügbar. Das einmal wöchentliche Dosierungsintervall sollte eingehalten werden.

Patienten, die von der intravenösen auf die subkutane Darreichungsform wechseln, sollten ihre erste subkutane Dosis anstelle der nächsten geplanten intravenösen Dosis unter Aufsicht von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal anwenden.

RZA

Die empfohlene Dosierung beträgt 162 mg subkutan einmal wöchentlich in Kombination mit einer Ausschleichtherapie der Glucocorticoide. RoActemra kann nach Absetzen der Glucocorticoide als Monotherapie angewendet werden.

RoActemra Monotherapie sollte nicht zur Behandlung akuter Rezidive angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund der chronischen Natur der RZA sollte eine Behandlung über 52 Wochen hinaus anhand der Krankheitsaktivität, der Erwägung des Arztes und der Entscheidung des Patienten beurteilt werden.

RA und RZA

Dosisanpassungen aufgrund von Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4).

- Leberenzymabweichungen

Laborwert	Vorgehen
> 1 bis 3 x oberer Normalwert (ULN = Upper Limit of Normal)	Dosisanpassung der gleichzeitig verabreichten DMARDs (RA) oder immunmodulatorischen Wirkstoffe (RZA), falls angemessen. Im Falle anhaltender Erhöhungen innerhalb dieser Bandbreite, Häufigkeit der Dosis der RoActemra Injektion auf einmal alle zwei Wochen verringern oder Unterbrechung von RoActemra, bis sich Alaninaminotransferase (ALAT) oder Aspartataminotransferase (ASAT) normalisiert haben. Neubeginn mit wöchentlicher Injektion oder einmal alle zwei Wochen, wie klinisch angemessen.
> 3 bis 5 x ULN	Unterbrechung der Anwendung von RoActemra bis < 3 x ULN und Befolgen der obenstehenden Empfehlungen für Werte > 1 bis 3 x ULN. Bei anhaltenden Erhöhungen von > 3 x ULN (bestätigt durch wiederholte Untersuchung, siehe Abschnitt 4.4), Absetzen von RoActemra.
> 5 x ULN	Absetzen von RoActemra

- Niedrige absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC = Absolute Neutrophil Count)

Bei Patienten, die noch nicht mit RoActemra behandelt wurden und eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als $2 \times 10^9/l$ aufweisen, wird ein Beginn der Behandlung nicht empfohlen.

Laborwert (Zellen x $10^9/l$)	Vorgehen
ANC > 1	Dosis beibehalten
ANC 0,5 bis 1	Unterbrechung der Anwendung von RoActemra Wenn die ANC auf > $1 \times 10^9/l$ ansteigt, Wiederaufnahme der Anwendung von RoActemra alle zwei Wochen und Steigerung auf wöchentliche Injektion, wie klinisch angemessen.
ANC < 0,5	Absetzen von RoActemra

- Niedrige Thrombozytenanzahl

Laborwert (Zellen x 10 ³ /µl)	Vorgehen
50 bis 100	Unterbrechung der Anwendung von RoActemra Wenn die Thrombozytenanzahl auf > 100 x 10 ³ /µl ansteigt, Wiederaufnahme der Anwendung von RoActemra alle zwei Wochen und Steigerung auf wöchentliche Injektion, wie klinisch angemessen.
< 50	Absetzen von RoActemra

RA und RZA

Versäumte Dosis

Wenn der Patient eine subkutane wöchentliche Injektion von RoActemra um 7 Tage oder weniger versäumt, sollte er/sie angewiesen werden, die versäumte Dosis am nächsten geplanten Termin anzuwenden. Wenn der Patient eine subkutane einmal alle zwei Wochen angewendete Injektion von RoActemra um 7 Tage oder weniger versäumt, sollte er/sie angewiesen werden, die versäumte Dosis sofort und die nächste Dosis am nächsten geplanten Termin anzuwenden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten > 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. RoActemra wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Bei diesen Patienten muss die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen:

RoActemra wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Daher kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit der subkutanen Darreichungsform von RoActemra sind bei Kindern unter 1 Jahr nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Eine Änderung der Dosierung sollte nur bei einer dauerhaften Veränderung des Gewichts des Patienten erfolgen. RoActemra kann allein oder in Kombination mit MTX verabreicht werden.

Patienten mit sJIA

Die empfohlene Dosierung bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Mindestgewicht von 30 kg beträgt 162 mg subkutan einmal pro Woche und bei Patienten, die weniger als 30 kg wiegen, 162 mg subkutan alle 2 Wochen.

Der Fertigpen sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen < 12 Jahre angewendet werden.

Patienten müssen ein Körpergewicht von mindestens 10 kg haben, wenn sie mit RoActemra subkutan behandelt werden.

Patienten mit pJIA:

Die empfohlene Dosierung bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Mindestgewicht von 30 kg beträgt 162 mg subkutan einmal alle 2 Wochen und bei Patienten, die weniger als 30 kg

wiegen, 162 mg subkutan alle 3 Wochen.

Der Fertipgen sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen < 12 Jahre angewendet werden.

Dosisanpassungen aufgrund von Laborauffälligkeiten (sJIA und pJIA)

Falls angebracht, sollte die Dosierung von gleichzeitig verabreichtem MTX und/oder anderen Arzneimitteln modifiziert oder die Gabe abgebrochen und die Anwendung von Tocilizumab unterbrochen werden, bis die klinische Situation evaluiert wurde. Da es eine Vielzahl an Begleiterkrankungen gibt, die die Laborwerte bei Patienten mit sJIA oder pJIA beeinflussen können, sollte die Entscheidung, Tocilizumab aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, auf der Grundlage einer medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten erfolgen.

- Leberenzymveränderungen

Laborwert	Vorgehen
> 1 bis 3 x ULN	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Im Falle anhaltender Erhöhungen innerhalb dieser Bandbreite: Unterbrechung von RoActemra, bis sich ALAT/ASAT normalisiert haben.
> 3 x ULN bis 5 x ULN	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Unterbrechung der Anwendung von RoActemra bis < 3 x ULN und Befolgen der oben stehenden Empfehlungen für Werte > 1 bis 3 x ULN
> 5 x ULN	Absetzen von RoActemra Die Entscheidung, RoActemra bei Patienten mit sJIA oder pJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, sollte auf Grundlage einer medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten erfolgen.

- Niedrige absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC = Absolute Neutrophil Count)

Laborwert (Zellen x 10⁹/l)	Vorgehen
ANC > 1	Dosis beibehalten
ANC 0,5 bis 1	Unterbrechung der Anwendung von RoActemra Wenn die ANC auf > 1 x 10 ⁹ /l ansteigt: Wiederaufnahme der Anwendung von RoActemra
ANC < 0,5	Absetzen von RoActemra Die Entscheidung, RoActemra bei Patienten mit sJIA oder pJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, sollte auf Grundlage einer medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten erfolgen.

- Niedrige Thrombozytenanzahl

Laborwert (Zellen x 10 ³ /µl)	Vorgehen
50 bis 100	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Unterbrechung der Anwendung von RoActemra Wenn die Thrombozytenanzahl auf > 100 x 10 ³ /µl ansteigt: Wiederaufnahme der Anwendung von RoActemra
< 50	Absetzen von RoActemra Die Entscheidung, RoActemra bei Patienten mit sJIA oder pJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, sollte auf Grundlage einer medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten erfolgen.

Eine Reduktion der Dosierungshäufigkeit von Tocilizumab aufgrund abnormaler Laborwerte wurde bei Patienten mit sJIA oder pJIA nicht untersucht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der subkutanen Darreichungsform von RoActemra sind bei Kindern mit anderen Erkrankungen als sJIA oder pJIA nicht erwiesen.

Verfügbare Daten der intravenösen Darreichungsform deuten darauf hin, dass innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Therapie mit RoActemra eine klinische Verbesserung beobachtet wird. Eine Weiterbehandlung sollte bei Patienten, bei denen es innerhalb dieses Zeitraums nicht zu einer Verbesserung kommt, sorgfältig abgewogen werden.

Versäumte Dosis

Wenn ein Patient mit sJIA eine subkutane wöchentliche Injektion von RoActemra um 7 Tage oder weniger versäumt, sollte er/sie angewiesen werden, die versäumte Dosis am nächsten geplanten Termin anzuwenden. Wenn ein Patient eine subkutane einmal alle zwei Wochen angewendete Injektion von RoActemra um 7 Tage oder weniger versäumt, sollte er/sie angewiesen werden, die versäumte Dosis sofort und die nächste Dosis am nächsten geplanten Termin anzuwenden.

Wenn ein Patient mit pJIA eine subkutane Injektion von RoActemra um 7 Tage oder weniger versäumt, sollte er/sie angewiesen werden, die versäumte Dosis sofort und die nächste Dosis am nächsten geplanten Termin anzuwenden. Wenn ein Patient eine subkutane Injektion von RoActemra um mehr als 7 Tage versäumt oder sich nicht sicher ist, wann er RoActemra anwenden soll, sollte er sich mit einem Arzt oder Apotheker in Verbindung setzen.

Art der Anwendung

RoActemra ist zur subkutanen Anwendung bestimmt.

Nach angemessener Unterweisung bezüglich der Injektionstechnik können Patienten die Injektion von RoActemra selbst vornehmen, sofern ihr Arzt entscheidet, dass dies angemessen ist. Der gesamte Inhalt (0,9 ml) des Fertigpens muss als subkutane Injektion verabreicht werden. Die empfohlenen Injektionsstellen (Bauch, Oberschenkel und Oberarm) sollten abwechselnd genutzt werden und eine Injektion niemals in Leberflecken, Narbengewebe oder Stellen, an denen die Haut empfindlich, geschwollen, gerötet, verhärtet oder verletzt ist, gegeben werden.

Der Fertigpen darf nicht geschüttelt werden.

Umfassende Informationen zur Anwendung des RoActemra Fertigpens werden in der Packungsbeilage gegeben, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die subkutane Darreichungsform von RoActemra ist nicht für eine intravenöse Anwendung vorgesehen.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Bei Patienten, die immunsuppressive Wirkstoffe wie RoActemra erhalten, wurden schwerwiegende und manchmal tödliche Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen). Eine Behandlung mit RoActemra darf bei Patienten mit aktiven Infektionen nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3). Falls bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion auftritt, muss die Anwendung von RoActemra unterbrochen werden, bis diese Infektion unter Kontrolle gebracht wurde (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen oder Grunderkrankungen (z. B. Divertikulitis, Diabetes und interstitielle Lungenerkrankung) in der Anamnese, die diese Patienten für Infektionen anfällig machen, sollte der Arzt bei der Erwägung einer Anwendung von RoActemra Vorsicht walten lassen.

Bei Patienten, die eine Therapie mit immunsuppressiven Wirkstoffen, wie RoActemra, erhalten, wird besondere Aufmerksamkeit in Bezug auf ein frühzeitiges Erkennen schwerwiegender Infektionen empfohlen, da Anzeichen und Symptome einer akuten Entzündung aufgrund der Unterdrückung der Akut-Phase-Reaktion abgeschwächt sein können. Die Wirkung von RoActemra auf das C-reaktive Protein (CRP), auf neutrophile Granulozyten und auf Anzeichen und Symptome einer Infektion sollte berücksichtigt werden, wenn ein Patient auf eine mögliche Infektion untersucht wird. Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigte von Patienten mit sJIA oder pJIA müssen darüber informiert werden, dass sie ihren Arzt umgehend kontaktieren müssen, sobald Symptome auftreten, die mit einer Infektion in Verbindung gebracht werden können, um eine rasche Abklärung und angemessene Behandlung sicherzustellen.

Tuberkulose

Wie auch für andere biologische Therapien empfohlen wird, müssen alle Patienten vor Beginn der Behandlung mit RoActemra auf eine latente Tuberkulose (TB) untersucht werden. Patienten mit latenter TB-Infektion sollten mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie behandelt werden, bevor eine Behandlung mit RoActemra eingeleitet wird. Verschreibende Ärzte sollten insbesondere bei schwerkranken und immunsupprimierten Patienten daran denken, dass beim Tuberkulin-Hauttest und dem Tuberkulose-Interferon-gamma-Bluttest das Risiko falsch-negativer Ergebnisse besteht.

Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigte von Patienten mit sJIA oder pJIA sollten angewiesen werden medizinischen Rat einzuholen, falls während oder nach einer Behandlung mit RoActemra Anzeichen/Symptome (z. B. anhaltender Husten, Auszehrung/Gewichtsverlust, leichtes Fieber) auftreten, die auf eine Infektion mit Tuberkulose hindeuten.

Virale Reaktivierung

Unter biologischer Therapie der RA wurde über virale Reaktivierung (z. B. Hepatitis-B-Virus) berichtet. Patienten, die positiv auf Hepatitis getestet wurden, wurden von den klinischen Prüfungen mit RoActemra ausgeschlossen.

Komplikationen einer Divertikulitis

Fälle von Divertikelperforationen als Komplikation einer Divertikulitis wurden gelegentlich bei Patienten unter Therapie mit RoActemra gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit intestinalen Ulzerationen oder Divertikulitis in der Anamnese sollte RoActemra mit Vorsicht angewendet werden. Patienten, die sich mit Symptomen vorstellen, die potenziell mit der Komplikation einer Divertikulitis in Verbindung gebracht werden können, wie abdominale Schmerzen, Blutungen und/oder ungeklärte Veränderungen bei der Verdauung, einhergehend mit Fieber, sollten umgehend untersucht werden, um eine Divertikulitis, die mit einer gastrointestinalen Perforation verbunden sein kann, frühzeitig zu diagnostizieren.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, wurden in Zusammenhang mit RoActemra beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen können bei Patienten, die während vorangegangener Behandlung mit RoActemra Überempfindlichkeitsreaktionen hatten, schwerer und potenziell tödlich verlaufen, auch wenn sie eine Prämedikation mit Corticosteroiden und Antihistaminika erhielten. Wenn eine anaphylaktische Reaktion oder eine andere schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, muss die Anwendung von RoActemra sofort abgebrochen, eine geeignete Behandlung eingeleitet und die Behandlung mit RoActemra dauerhaft beendet werden.

Aktive Lebererkrankung und Leberfunktionsstörungen

Die Behandlung mit RoActemra, vor allem in Verbindung mit MTX, kann mit einer Erhöhung der Lebertransaminasen verbunden sein. Daher sollte man bei der Erwägung, einen Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörungen zu behandeln, Vorsicht walten lassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Hepatotoxizität

Bei der Behandlung mit RoActemra wurden häufig vorübergehende oder intermittierende, leichte und mäßige Erhöhungen der Lebertransaminasen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn RoActemra zusammen mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln (z. B. MTX) verabreicht wurde, wurde ein häufigeres Auftreten dieser Erhöhungen beobachtet. Wenn klinisch indiziert, sollten weitere Leberfunktionstests, einschließlich Bilirubin, erwogen werden.

Schwerwiegende arzneimittelinduzierte Leberschäden, einschließlich akutem Leberversagen, Hepatitis und Gelbsucht, wurden mit RoActemra beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Schwerwiegende Leberschädigung trat zwischen 2 Wochen und bis zu mehr als 5 Jahre nach Beginn der Therapie mit RoActemra auf. Fälle von Leberversagen, die zu einer Lebertransplantation führten, wurden berichtet. Patienten sollen angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung auftreten.

Bei Patienten mit einer Erhöhung der ALAT oder ASAT auf das > 1,5-Fache des oberen Normalwertes (> 1,5 x ULN) muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor einer Behandlung mit RoActemra sorgfältig abgewogen werden. Bei Patienten mit ALAT oder ASAT > 5 x ULN vor Behandlungsbeginn wird eine Behandlung nicht empfohlen.

Bei Patienten mit RA, RZA, pJIA und sJIA müssen ALAT/ASAT während der ersten 6 Monate der Behandlung alle 4 bis 8 Wochen und danach alle 12 Wochen kontrolliert werden. Für Empfehlungen zur Anpassung, einschließlich Absetzen von RoActemra, auf Basis der Transaminasenwerte siehe Abschnitt 4.2. Bei einer ALAT- oder ASAT-Erhöhung von > 3 – 5 x ULN sollte die Behandlung mit RoActemra unterbrochen werden.

Hämatologische Abweichungen

Nach Behandlung mit RoActemra 8 mg/kg in Kombination mit MTX kam es zu einem Rückgang der Anzahl neutrophiler Granulozyten und der Thrombozyten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die zuvor mit einem TNF-Inhibitor behandelt wurden, könnten ein erhöhtes Neutropenierisiko haben.

Bei Patienten, die noch nicht mit RoActemra behandelt wurden und eine ANC von weniger als

$2 \times 10^9/l$ haben, wird ein Beginn der Behandlung nicht empfohlen. Bei Patienten mit niedriger Thrombozytenanzahl (z. B. Thrombozytenanzahl von unter $100 \times 10^3/\mu l$) muss vor Beginn einer Behandlung mit RoActemra das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden. Bei Patienten, die eine ANC von $< 0,5 \times 10^9/l$ oder eine Thrombozytenanzahl von $< 50 \times 10^3/\mu l$ entwickeln, wird eine Weiterbehandlung nicht empfohlen.

Eine schwere Neutropenie kann mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Infektionen verbunden sein, auch wenn in klinischen Prüfungen mit RoActemra bisher kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einem Abfall der neutrophilen Granulozyten und dem Auftreten einer schwerwiegenden Infektion hergestellt werden konnte.

Bei Patienten mit RA und RZA müssen neutrophile Granulozyten und Thrombozyten 4 bis 8 Wochen nach Behandlungsbeginn kontrolliert werden und danach regelmäßig entsprechend normaler klinischer Praxis. Für Empfehlungen zur Dosismodifikation auf Basis der ANC und der Thrombozytenanzahl siehe Abschnitt 4.2.

Bei Patienten mit sJIA und pJIA müssen neutrophile Granulozyten und Thrombozyten zum Zeitpunkt der zweiten Anwendung und danach gemäß guter klinischer Praxis kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Lipidwerte

Erhöhungen der Lipidwerte, wie z. B. Gesamtcholesterin, Low Density Lipoprotein (LDL), High Density Lipoprotein (HDL) und Triglyceride, wurden bei Patienten, die mit RoActemra behandelt wurden, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten Patienten kam es nicht zu einer Erhöhung der atherogenen Indizes und die Erhöhungen des Gesamtcholesterins sprachen auf eine Behandlung mit Lipidsenkern an.

4 bis 8 Wochen nach Beginn der Behandlung mit RoActemra muss bei Patienten mit RA und RZA eine Überprüfung der Lipidwerte erfolgen. Die Patienten sollten gemäß lokaler Therapieleitlinien für Hyperlipidämien behandelt werden.

Neurologische Störungen

Ärzte müssen aufmerksam auf Symptome achten, die möglicherweise auf den Beginn einer demyelinisierenden Erkrankung des zentralen Nervensystems hindeuten könnten. Das Risikopotenzial für das Auftreten einer Demyelinisierung des zentralen Nervensystems durch RoActemra ist bislang unbekannt.

Maligne Erkrankungen

Patienten mit RA haben ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen. Immunmodulierende Arzneimittel können das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen.

Impfungen

Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit RoActemra verabreicht werden, da die klinische Sicherheit noch nicht nachgewiesen wurde. In einer offenen randomisierten Studie zeigten erwachsene Patienten mit RA, die mit RoActemra und MTX behandelt wurden, ein wirksames Ansprechen auf sowohl 23-valente Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffe als auch Tetanus-Toxoid-Impfstoffe; die Ansprechrate war vergleichbar mit der bei Patienten, die nur MTX erhielten. Es wird empfohlen, dass alle Patienten, insbesondere ältere Patienten, alle gemäß den aktuellen Impfeempfehlungen notwendigen Impfungen erhalten, bevor eine Behandlung mit RoActemra begonnen wird. Der Zeitraum zwischen der Impfung mit Lebendimpfstoffen und dem Beginn der Behandlung mit RoActemra sollte entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen in Bezug auf Immunsuppressiva gewählt werden.

Kardiovaskuläres Risiko

Patienten mit RA haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) müssen im Rahmen der üblichen Therapiestandards überwacht und behandelt werden.

Kombination mit TNF-Inhibitoren

RoActemra wurde nicht in Kombination mit TNF-Inhibitoren oder anderen biologischen Therapien bei Patienten mit RA untersucht. Die Anwendung von RoActemra zusammen mit anderen biologischen Wirkstoffen wird nicht empfohlen.

RZA

RoActemra Monotherapie sollte nicht zur Behandlung akuter Rezidive angewendet werden, da die Wirksamkeit in diesem Setting nicht untersucht wurde. Glucocorticoide sollen gemäß medizinischer Beurteilung und Behandlungsleitlinien gegeben werden.

sJIA

Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine schwerwiegende, lebensbedrohliche Erkrankung, die bei Patienten mit sJIA auftreten kann. Die Anwendung von RoActemra bei Patienten während einer aktiven MAS-Episode wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 10 mg/kg RoActemra mit 10 mg – 25 mg MTX einmal wöchentlich hatte keine klinisch signifikante Wirkung auf die MTX-Exposition.

In Analysen zur Populationspharmakokinetik fand sich bei RA-Patienten kein Einfluss von MTX, nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAs) oder Corticosteroiden auf die Clearance von RoActemra. Bei RZA-Patienten wurden keine Auswirkungen von kumulativen Corticosteroid-Dosen auf die RoActemra Exposition beobachtet.

Die Bildung der hepatischen CYP450-Enzyme wird durch Zytokine, wie IL-6, die die chronische Entzündung stimuliert, unterdrückt. Daher ist zu erwarten, dass die Bildung von CYP450-Enzymen normalisiert wird, wenn eine wirksame Behandlung zur Zytokinhemmung, wie RoActemra, eingeleitet wird.

In-vitro-Studien mit kultivierten menschlichen Hepatozyten zeigten, dass IL-6 einen Rückgang der CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- und CYP3A4-Enzymexpression bewirkte. RoActemra normalisiert die Expression dieser Enzyme.

In einer Studie bei Patienten mit RA waren die Simvastatin-Spiegel (CYP3A4) eine Woche nach einer Einzeldosis von RoActemra um 57 % erniedrigt. Dies entspricht einem ähnlichen oder leicht höheren Spiegel als bei gesunden Probanden.

Wenn eine Therapie mit RoActemra begonnen oder beendet wird, sollten Patienten, die Arzneimittel einnehmen, für welche die Dosis individuell angepasst wird und die durch CYP450 3A4, 1A2 oder 2C9 metabolisiert werden (z. B. Methylprednisolon, Dexamethason [mit der Möglichkeit des Auftretens eines oralen Glucocorticoid-Entzugssyndroms], Atorvastatin, Calciumkanalblocker, Theophyllin, Warfarin, Phenprocoumon, Phenytoin, Ciclosporin oder Benzodiazepine), überwacht werden, da Dosiserhöhungen erforderlich sein könnten, um die therapeutische Wirkung zu erhalten. Aufgrund seiner langen Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) kann die Wirkung von RoActemra auf die CYP450-Enzymaktivität mehrere Wochen nach dem Ende der Therapie persistieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und während 3 Monaten danach eine wirksame Kontrazeption anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Verwendung von RoActemra bei Schwangeren vor. Eine tierexperimentelle Studie hat bei einer hohen Dosierung ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte/embryonal-fetalen Tod gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

RoActemra sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob RoActemra beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von RoActemra in die Milch wurde in Tierstudien nicht untersucht. Die Entscheidung weiter zu stillen oder abzustillen oder die Behandlung mit RoActemra weiterzuführen oder abzubrechen, sollte auf der Basis des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie mit RoActemra für die Frau getroffen werden.

Fertilität

Verfügbare nicht klinische Daten zur Behandlung mit RoActemra geben keinen Hinweis auf eine Wirkung auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

RoActemra hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8, Schwindel).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil wurde anhand der Daten von 4.510 Patienten erstellt, die in klinischen Studien RoActemra erhalten haben. Die meisten dieser Patienten nahmen an RA-Studien teil (n = 4.009), die restlichen Daten stammen aus RZA-Studien (n = 149), pJIA-Studien (n = 240) und sJIA-Studien (n = 112). Das Sicherheitsprofil von RoActemra ist über diese Indikationen hinweg ähnlich und nicht zu unterscheiden.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Infektionen des oberen Respirationstrakts, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Hypertonie und erhöhte ALAT.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren schwerwiegende Infektionen, Komplikationen einer Divertikulitis und Überempfindlichkeitsreaktionen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und/oder aus Erfahrungen nach der Markteinführung von RoActemra, basierend auf Spontanmeldungen, Literaturfällen und Fällen aus nicht-interventionellen Studienprogrammen, sind in Tabelle 1 aufgelistet und werden nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung basiert auf folgender Konvention: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) oder sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die bei mit RoActemra behandelten Patienten auftraten

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeitskategorien mit bevorzugter Bezeichnung (PT)			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen des oberen Respirationstrakts	Zellulitis, Pneumonie, oraler Herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulitis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Neutropenie, Hypofibrinogenämie		
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaxie (tödlich) ^{1, 2, 3}
Endokrine Erkrankungen			Hypothyroidismus	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypercholesterinämie*		Hypertriglyceridämie	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel		
Augenerkrankungen		Konjunktivitis		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Dyspnoe		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominale Schmerzen, Mundulzera, Gastritis	Stomatitis, Magengeschwür	
Leber- und Gallenerkrankungen				Arzneimittel-induzierte Leberschäden, Hepatitis, Gelbsucht, Sehr selten: Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Exanthem, Pruritus, Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom ³
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nephrolithiasis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle	Peripheres Ödem, Überempfindlichkeitsreaktion		
Untersuchungen		Erhöhung der Lebertransaminasen, Gewichtszunahme, Erhöhung des Gesamtbilirubins*		

* Beinhaltet Erhöhungen, die als Teil von routinemäßigen Laboruntersuchungen gesammelt wurden (siehe Text unten)

¹ Siehe Abschnitt 4.3

² Siehe Abschnitt 4.4

³ Diese Nebenwirkung wurde durch Überwachung nach der Markteinführung festgestellt, in kontrollierten klinischen Studien

jedoch nicht beobachtet. Die Häufigkeitskategorie wurde als die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls geschätzt, das auf Basis der Gesamtzahl an Patienten berechnet wurde, die TCZ in klinischen Studien erhalten haben.

Subkutane Anwendung

RA

Die Sicherheit der subkutanen Anwendung von RoActemra bei Patienten mit RA wurde in der doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studie SC-I untersucht. Bei der Studie SC-I handelt es sich um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von RoActemra 162 mg subkutan, einmal wöchentlich verabreicht, mit RoActemra 8 mg/kg intravenös bei 1.262 Patienten mit RA verglichen wurden. Alle Patienten erhielten eine Basismedikation mit nicht-biologischen DMARDs. Die für subkutan verabreichtes RoActemra beobachtete Sicherheit und Immunogenität stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil von intravenös verabreichtem RoActemra überein, und es wurden keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet (siehe Tabelle 1). In den Armen mit der subkutanen Darreichungsform wurde im Vergleich zu den subkutanen Placebo-Injektionen in den Armen mit der intravenösen Darreichungsform ein häufigeres Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In der Studie SC-I betrug während des 6-monatigen kontrollierten Zeitraums die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle bei der Anwendung von RoActemra subkutan 10,1 % (64/631) und bei der Anwendung von Placebo subkutan (intravenöse Gruppe) 2,4 % (15/631) bei wöchentlichen Injektionen. Diese Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Pruritus, Schmerzen und Hämatom) waren von leichtem bis mäßigem Schweregrad. Die Mehrzahl ging ohne Behandlung zurück und keine der Reaktionen erforderte ein Absetzen des Arzneimittels.

Immunogenität

In der Studie SC-I wurden während des 6-monatigen Kontrollzeitraums insgesamt 625 Patienten, die mit RoActemra 162 mg subkutan wöchentlich behandelt wurden, auf Antikörper gegen RoActemra getestet. Fünf Patienten (0,8 %) entwickelten positive Antikörper gegen RoActemra. Alle fünf Patienten entwickelten neutralisierende Antikörper gegen RoActemra. Ein Patient wurde positiv auf den IgE-Isotyp getestet (0,2 %).

In der Studie SC-II wurden während des 6-monatigen Kontrollzeitraums insgesamt 434 Patienten, die mit RoActemra 162 mg subkutan alle zwei Wochen behandelt wurden, auf Antikörper gegen RoActemra getestet. Sieben Patienten (1,6 %) entwickelten positive Antikörper gegen RoActemra. Von diesen Patienten entwickelten sechs (1,4 %) neutralisierende Antikörper gegen RoActemra. Vier Patienten wurden positiv auf den IgE-Isotyp getestet (0,9 %).

Es wurde keine Korrelation zwischen Antikörperentwicklung und klinischem Ansprechen oder Nebenwirkungen beobachtet.

Hämatologische Anomalien:

Neutrophile Granulozyten

In der 6-monatigen kontrollierten klinischen Studie SC-I mit RoActemra wurde während routinemäßiger Laboruntersuchungen bei 2,9 % der Patienten mit wöchentlicher subkutaner Dosis eine Verringerung der neutrophilen Granulozyten auf unter $1 \times 10^9/l$ beobachtet.

Es gab keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen einem Abfall der neutrophilen Granulozyten unter $1 \times 10^9/l$ und dem Auftreten schwerwiegender Infektionen.

Thrombozyten

In der 6-monatigen kontrollierten klinischen Studie SC-I mit RoActemra sank während routinemäßiger Laboruntersuchungen bei keinem der Patienten mit wöchentlicher subkutaner Dosis die Thrombozytenzahl auf $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Erhöhung der Lebertransaminasen

In der 6-monatigen kontrollierten klinischen Studie SC-I mit RoActemra traten während routinemäßiger Laboruntersuchungen bei 6,5 % der Patienten mit wöchentlicher subkutaner Dosis Erhöhungen der ALAT auf $\geq 3 \times \text{ULN}$ und bei 1,4 % der Patienten Erhöhungen der ASAT auf $\geq 3 \times \text{ULN}$ auf.

Lipidwerte

In der 6-monatigen kontrollierten klinischen Studie SC-I mit RoActemra trat während routinemäßiger Laboruntersuchungen bei 19 % der Patienten mit wöchentlicher subkutaner Dosis eine anhaltende Erhöhung des Gesamtcholesterins von $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) auf. Von diesen Patienten hatten 9 % eine anhaltende Erhöhung des LDL auf $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl).

Subkutane Anwendung

sJIA

Das Sicherheitsprofil von RoActemra subkutan wurde bei 51 pädiatrischen Patienten (im Alter zwischen 1 und 17 Jahren) mit sJIA untersucht. Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei Patienten mit sJIA ähnlich denen, die bei Patienten mit RA beobachtet wurden (siehe Abschnitt Nebenwirkungen oben).

Infektionen

Die Infektionsrate bei Patienten mit sJIA, die mit RoActemra subkutan behandelt wurden, war vergleichbar mit der Rate bei sJIA-Patienten, die mit RoActemra intravenös behandelt wurden.

Reaktionen an der Injektionsstelle (ISRs)

In der Studie mit RoActemra subkutan (WA28118) zeigten insgesamt 41,2 % (21/51) der Patienten mit sJIA Reaktionen an der Injektionsstelle gegenüber RoActemra subkutan. Die häufigsten Reaktionen waren Erythem, Pruritus, Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle. Die Mehrzahl der gemeldeten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Ereignisse vom Grad 1, und alle gemeldeten Reaktionen waren nicht schwerwiegend, und keine der Reaktionen erforderte einen Abbruch oder eine Unterbrechung der Behandlung.

Immunogenität

In der Studie mit RoActemra subkutan (WA28118) hatten 46 der 51 (90,2 %) Patienten, die zu Beginn der Studie auf Anti-Tocilizumab-Antikörper getestet wurden, mindestens ein Ergebnis im Post-Baseline-Screeningtest. Kein Patient entwickelte nach der Baseline positive Anti-Tocilizumab-Antikörper.

Abnormale Laborwerte

Während der 52-wöchigen offenen Studie mit RoActemra subkutan (WA28118) kam es bei 23,5 % der mit RoActemra subkutan behandelten Patienten zu einem Rückgang der Neutrophilenzahl auf unter $1 \times 10^9/\text{l}$. Bei 2 % der mit RoActemra subkutan behandelten Patienten trat ein Rückgang der Thrombozytenzahl auf $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ auf. Eine Erhöhung der ALAT bzw. ASAT auf $\geq 3 \times \text{ULN}$ trat bei 9,8 % bzw. 4,0 % der mit RoActemra subkutan behandelten Patienten auf.

Lipidwerte

Während der 52-wöchigen offenen Studie mit RoActemra subkutan (WA28118) kam es bei 23,4 % bzw. 35,4 % der Patienten zu einer Post-Baseline-Erhöhung des LDL-Cholesterinwertes auf $\geq 130 \text{ mg/dl}$ bzw. des Gesamtcholesterinwertes auf $\geq 200 \text{ mg/dl}$, jeweils zu jedem Zeitpunkt der Studienbehandlung.

Subkutane Anwendung

pJIA

Das Sicherheitsprofil von RoActemra subkutan wurde ebenfalls bei 52 pädiatrischen Patienten mit pJIA untersucht. Die Patientenexposition mit RoActemra in der gesamten behandelten pJIA-Population betrug insgesamt bei Tocilizumab intravenös 184,4 Patientenjahre und bei Tocilizumab subkutan 50,4 Patientenjahre. Insgesamt war das bei Patienten mit pJIA beobachtete Sicherheitsprofil mit dem bekannten Sicherheitsprofil von RoActemra vergleichbar, mit Ausnahme von Reaktionen an

der Injektionsstelle (siehe Tabelle 1). Nach subkutanen RoActemra Injektionen traten Reaktionen an der Injektionsstelle bei einer größeren Anzahl an Patienten mit pJIA verglichen mit erwachsenen Patienten mit RA auf.

Infektionen

In der Studie mit der subkutanen Anwendung von RoActemra war die Infektionsrate bei Patienten mit pJIA, die mit RoActemra subkutan behandelt wurden, vergleichbar mit der Rate bei Patienten mit pJIA, die mit RoActemra intravenös behandelt wurden.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Insgesamt traten bei 28,8 % (15/52) der mit RoActemra subkutan behandelten Patienten mit pJIA Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Diese Reaktionen traten bei 44 % der Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg, verglichen mit 14,8 % bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg, auf. Die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erythem an der Injektionsstelle, Schwellung, Hämatom, Schmerzen und Pruritus. Alle berichteten Reaktionen an der Injektionsstelle waren nicht schwerwiegende Ereignisse von Grad 1, und keine der Reaktionen an der Injektionsstelle erforderte einen Abbruch oder eine Unterbrechung der Behandlung.

Immunogenität

In der Studie mit RoActemra subkutan entwickelten 5,8 % (3/52) der Patienten positive neutralisierende Anti-Tocilizumab-Antikörper ohne Auftreten einer schwerwiegenden oder klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion. Von diesen drei Patienten beendete einer die Studie daraufhin. Es wurde keine Korrelation zwischen Antikörperentwicklung und klinischem Ansprechen oder Nebenwirkungen beobachtet.

Abnormale Laborwerte

Während der Routinelaborüberwachung in der gesamten mit RoActemra behandelten Population kam es bei 15,4 % der mit RoActemra subkutan behandelten Patienten zu einem Rückgang der Neutrophilenzahl auf unter $1 \times 10^9/l$. Eine Erhöhung der ALAT bzw. ASAT auf $\geq 3 \times$ ULN trat bei 9,6 % bzw. 3,8 % der mit RoActemra subkutan behandelten Patienten auf. Bei keinem der mit RoActemra subkutan behandelten Patienten trat ein Rückgang der Thrombozytenzahl auf $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ auf.

Lipidwerte

In der Studie mit RoActemra subkutan kam es bei 14,3 % bzw. 12,8 % der Patienten zu einer Post-Baseline-Erhöhung des LDL-Cholesterinwertes auf ≥ 130 mg/dl bzw. des Gesamtcholesterinwertes auf ≥ 200 mg/dl, jeweils zu jedem Zeitpunkt der Studienbehandlung.

Subkutane Anwendung

RZA

Die Sicherheit von RoActemra subkutan wurde in einer Phase-III-Studie (WA28119) mit 251 RZA-Patienten untersucht. In dem 12-monatigen doppelblinden, placebokontrollierten Zeitraum der Studie betrug die Gesamtdauer der Patientenjahre in der Population mit RoActemra Exposition 138,5 Patientenjahre. Das generelle Sicherheitsprofil in der RoActemra Behandlungsgruppe stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil von RoActemra überein (siehe Tabelle 1).

Infektionen

Die Rate der Infektionen/schwerwiegenden Infektionen war ausgewogen zwischen der Gruppe mit RoActemra wöchentlich (200,2/9,7 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) und den Gruppen mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie (156,0/4,2 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) sowie Placebo plus 52 Wochen Ausschleichtherapie (210,2/12,5 Ereignisse pro 100 Patientenjahre).

Reaktionen an der Injektionsstelle

In der Gruppe mit RoActemra subkutan wöchentlich berichteten insgesamt 6 % (6/100) der Patienten über eine Nebenwirkung an der subkutanen Injektionsstelle. Keine der Reaktionen an der Injektionsstelle wurde als schwerwiegende Nebenwirkung gemeldet oder führte zu einem

Behandlungsabbruch.

Immunogenität

In der Gruppe mit RoActemra subkutan wöchentlich entwickelte ein Patient (1,1 %, 1/95) positive neutralisierende Anti-Tocilizumab-Antikörper, die aber nicht vom IgE-Isotyp waren. Dieser Patient zeigte keine Überempfindlichkeitsreaktion oder Reaktion an der Injektionsstelle.

Hämatologische Abweichungen:

Neutrophile Granulozyten

Während der Routinelaborüberwachung in der 12-monatigen kontrollierten klinischen Studie mit RoActemra trat bei 4 % der Patienten in der Gruppe mit RoActemra subkutan wöchentlich ein Rückgang der neutrophilen Granulozyten unter $1 \times 10^9/l$ auf. Dies wurde in keiner der Gruppen mit Placebo plus Prednison-Ausschleichtherapie beobachtet.

Thrombozyten

Während der Routinelaborüberwachung in der 12-monatigen kontrollierten klinischen Studie mit RoActemra trat bei einem Patienten (1 %, 1/100) in der Gruppe mit RoActemra subkutan wöchentlich ein einmaliger, vorübergehender Rückgang der Thrombozytenzahl auf $< 100 \times 10^3/\mu l$ ohne assoziierte Blutungsereignisse auf. In keiner der Gruppen mit Placebo plus Prednison-Ausschleichtherapie wurde ein Rückgang der Thrombozytenzahl unter $100 \times 10^3/\mu l$ beobachtet.

Erhöhung der Lebertransaminasen

Während der Routinelaborüberwachung in der 12-monatigen kontrollierten klinischen Studie mit RoActemra trat bei 3 % der Patienten in der Gruppe mit RoActemra subkutan wöchentlich eine Erhöhung der ALAT $\geq 3 \times$ ULN auf. In der Gruppe mit Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie waren es 2 % der Patienten und in der Gruppe mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie war kein Patient betroffen. Eine Erhöhung der ASAT $> 3 \times$ ULN trat bei 1 % der Patienten in der Gruppe mit RoActemra subkutan wöchentlich auf. In den Gruppen mit Placebo plus Prednison-Ausschleichtherapie war kein Patient betroffen.

Lipidwerte

Während der Routinelaborüberwachung in der 12-monatigen kontrollierten klinischen Studie mit RoActemra wurden bei 34 % der Patienten anhaltende Erhöhungen des Gesamtcholesterins $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl) beobachtet. Bei 15 % der Patienten in der Gruppe mit RoActemra subkutan wöchentlich wurde eine anhaltende Erhöhung des LDL auf $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) festgestellt.

Intravenöse Anwendung

RA

Die Sicherheit von RoActemra wurde in 4 Placebo-kontrollierten Studien (Studien II, III, IV und V) und einer MTX-kontrollierten Studie (Studie I) und deren Verlängerungsphasen untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Die doppelblinde, kontrollierte Phase dauerte bei vier Studien 6 Monate (Studien I, III, IV und V) und in einer Studie bis zu 2 Jahre (Studie II). In den doppelblinden, kontrollierten Studien erhielten 774 Patienten RoActemra 4 mg/kg in Kombination mit MTX, 1.870 Patienten erhielten RoActemra 8 mg/kg in Kombination mit MTX oder anderen DMARDs und 288 Patienten erhielten RoActemra 8 mg/kg als Monotherapie.

Die Population mit Langzeitexposition setzt sich aus allen Patienten zusammen, die mindestens eine Dosis RoActemra entweder in der doppelblinden, kontrollierten Phase oder in der offenen Verlängerungsphase der Studien erhalten haben. Von den 4.009 Patienten dieser Population erhielten 3.577 eine Behandlung für mindestens 6 Monate, 3.296 für mindestens 1 Jahr, 2.806 für mindestens 2 Jahre und 1.222 für 3 Jahre.

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Infektionen

Die Anzahl aller Infektionen, die bei einer Behandlung mit 8 mg/kg RoActemra plus DMARD in den 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde, lag bei 127 Ereignissen pro 100 Patientenjahren im Vergleich zu 112 Ereignissen pro 100 Patientenjahren in der Gruppe, die mit Placebo plus DMARD behandelt wurde. In der Population mit Langzeitexposition lag die Gesamtrate an Infektionen unter RoActemra bei 108 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition.

In den 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen lag die Rate der schwerwiegenden Infektionen mit RoActemra 8 mg/kg plus DMARDs bei 5,3 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition verglichen mit 3,9 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition in der Gruppe, die Placebo plus DMARDs erhielt. In der Monotherapie-Studie lag die Anzahl der schwerwiegenden Infektionen in der Gruppe, die RoActemra erhielt, bei 3,6 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition und in der Gruppe, die MTX erhielt, bei 1,5 Ereignissen pro 100 Patientenjahren Exposition.

In der Population mit der Langzeitexposition lag die Gesamtzahl der schwerwiegenden Infektionen (bakteriell, viral und mykotisch) bei 4,7 Ereignissen pro 100 Patientenjahren. Die beobachteten schwerwiegenden Infektionen, einige mit tödlichem Ausgang, beinhalten aktive Tuberkulose, die als intrapulmonale oder extrapulmonale Erkrankung auftreten kann, invasive pulmonale Infektionen, wie Candidiasis, Aspergillose, Kokzidioidomykose und Pneumozystis jirovecii, Pneumonie, Zellulitis, Herpes zoster, Gastroenteritis, Divertikulitis, Sepsis und bakterielle Arthritis. Fälle opportunistischer Infektionen wurden beobachtet.

Interstitielle Lungenerkrankung

Eine Lungenfunktionsstörung kann das Risiko für das Auftreten von Infektionen erhöhen. Nach der Markteinführung gab es Berichte über interstitielle Lungenerkrankungen (einschließlich Pneumonitis und Lungenfibrose), von denen einige tödlich verliefen.

Gastrointestinale Perforationen

Während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Studien lag die Gesamtzahl der gastrointestinalen Perforationen unter Therapie mit RoActemra bei 0,26 Ereignissen pro 100 Patientenjahren. In der Population mit der Langzeitexposition lag die Gesamtzahl der gastrointestinalen Perforationen bei 0,28 Ereignissen pro 100 Patientenjahren. Die Berichte der gastrointestinalen Perforationen unter Therapie mit RoActemra wurden hauptsächlich als Komplikationen einer Divertikulitis, wie generalisierte purulente Peritonitis, Perforation des unteren Gastrointestinaltrakts, Fisteln und Abszesse, gemeldet.

Infusionsbedingte Reaktionen

In den 6-monatigen kontrollierten Studien wurden unerwünschte Ereignisse, die in Zusammenhang mit der Infusion auftraten (die ausgewählten Ereignisse traten während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auf), bei 6,9 % der Patienten, die mit 8 mg/kg RoActemra plus DMARDs behandelt wurden und bei 5,1 % der Patienten, die mit Placebo plus DMARDs behandelt wurden, beobachtet. Die beobachteten Ereignisse, die während der Infusion auftraten, waren vor allem Episoden von Hypertonie; die Ereignisse, die innerhalb von 24 Stunden nach dem Ende der Infusion beobachtet wurden, waren Kopfschmerzen und Hautreaktionen (Exanthem, Urtikaria). Diese Ereignisse waren nicht behandlungslimitierend.

Die Anzahl der anaphylaktischen Reaktionen (die bei insgesamt 8/4.009 Patienten, 0,2 % auftraten) lag mit der 4-mg/kg-Dosierung mehrfach höher als mit der 8-mg/kg-Dosierung. Klinisch signifikante Überempfindlichkeitsreaktionen, die mit RoActemra verbunden waren und eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich machten, wurden bei insgesamt 56 von 4.009 Patienten (1,4 %) beobachtet, die während kontrollierter und offener klinischer Studien mit RoActemra behandelt wurden. Diese Reaktionen wurden normalerweise während der zweiten bis fünften Infusion von RoActemra beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Nach der Markteinführung wurde während der Behandlung mit RoActemra i.v. über tödlich verlaufene anaphylaktische Reaktion berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

Insgesamt 2.876 Patienten wurden in den 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen auf Antikörper gegen RoActemra untersucht. Von den 46 Patienten (1,6 %), die Anti-RoActemra Antikörper entwickelten, hatten 6 eine damit in Zusammenhang stehende medizinisch signifikante Überempfindlichkeitsreaktion, die bei 5 zum endgültigen Abbruch der Behandlung führte. Dreißig Patienten (1,1 %) entwickelten neutralisierende Antikörper.

Hämatologische Anomalien:

Neutrophile Granulozyten

In den 6-monatigen kontrollierten Studien kam es unter Behandlung mit 8 mg/kg RoActemra plus DMARDs bei 3,4 % der Patienten zu einem Rückgang der Anzahl der neutrophilen Granulozyten auf unter $1 \times 10^9/l$ verglichen mit $< 0,1$ % bei Patienten unter Placebo plus DMARDs. Bei circa der Hälfte der Patienten, bei denen sich eine ANC von $< 1 \times 10^9/l$ entwickelte, geschah dies während der ersten 8 Wochen nach Beginn der Behandlung. Ein Rückgang unter $0,5 \times 10^9/l$ wurde bei 0,3 % der Patienten, die RoActemra 8 mg/kg plus DMARDs erhielten, beobachtet. Infektionen mit gleichzeitig auftretender Neutropenie sind berichtet worden.

Während der doppelblinden, kontrollierten Phase und der Langzeitexposition blieben die Art und die Inzidenz der Verminderung neutrophiler Granulozyten vergleichbar mit jener, welche während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

Thrombozyten

In den 6-monatigen kontrollierten Studien kam es bei 1,7 % der Patienten, die RoActemra 8 mg/kg plus DMARDs erhielten, zu einem Rückgang der Thrombozytenanzahl unter $100 \times 10^3/\mu l$ verglichen mit < 1 % unter Placebo plus DMARDs. Diese Abnahme trat auf, ohne dass damit Blutungen verbunden waren.

Während der doppelblinden, kontrollierten Phase und der Langzeitexposition blieben die Art und die Inzidenz der Verminderung der Thrombozytenzahl vergleichbar mit jener, welche während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

Nach der Markteinführung gab es sehr seltene Berichte über Panzytopenie.

Erhöhungen der Lebertransaminasen

In den 6-monatigen kontrollierten Studien wurde bei 2,1 % der Patienten, die 8 mg/kg RoActemra erhielten, eine vorübergehende Erhöhung von ALAT/ASAT auf mehr als das 3-Fache des oberen Normalwertes ($> 3 \times ULN$) beobachtet, verglichen mit 4,9 % der Patienten unter MTX sowie bei 6,5 % der Patienten, die 8 mg/kg RoActemra plus DMARDs erhielten, verglichen mit 1,5 % der Patienten unter Placebo plus DMARDs.

Das Hinzufügen potenziell hepatotoxischer Arzneimittel (z. B. MTX) zu einer Monotherapie mit RoActemra führte zu einem häufigeren Auftreten dieser Erhöhungen. Erhöhungen von ALAT/ASAT auf $> 5 \times ULN$ wurden bei 0,7 % der Patienten unter Monotherapie mit RoActemra und 1,4 % der Patienten, die RoActemra plus DMARDs erhielten, beobachtet, wobei bei der Mehrzahl dieser Patienten die Behandlung mit RoActemra endgültig abgebrochen wurde. Während der doppelblinden, kontrollierten Phase betrug die Inzidenz von Werten des indirekten Bilirubins, die über dem oberen Normalwert lagen und die als routinemäßige Laborparameter gesammelt wurden, bei Patienten, die mit 8 mg/kg RoActemra + DMARD behandelt wurden, 6,2 %. Insgesamt kam es bei 5,8 % der Patienten zu einer Erhöhung des indirekten Bilirubins auf > 1 bis $2 \times ULN$ und bei 0,4 % zu einer Erhöhung auf $> 2 \times ULN$.

Während der doppelblinden, kontrollierten Phase und der Langzeitexposition blieben die Art und die Inzidenz der Erhöhung von ALAT/ASAT vergleichbar mit der, die während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

Lipidwerte

Während der kontrollierten sechsmonatigen Studien wurde häufig eine Erhöhung der Lipidwerte, wie Gesamtcholesterin, Triglyceride, LDL-Cholesterin und/oder HDL-Cholesterin, beobachtet. Bei den routinemäßigen Laboruntersuchungen wurden bei circa 24 % der Patienten, die in klinischen Studien RoActemra erhielten, anhaltende Erhöhungen des Gesamtcholesterins auf $\geq 6,2$ mmol/l beobachtet, wobei es bei 15 % zu einer anhaltenden Erhöhung des LDL auf $\geq 4,1$ mmol/l kam. Die erhöhten Lipidwerte sprachen auf eine Behandlung mit Lipidsenkern an.

Während der doppelblinden, kontrollierten Phase und der Langzeitexposition blieben die Art und die Inzidenz der Erhöhung der Lipidwerte vergleichbar mit der, die während der 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

Maligne Erkrankungen

Die klinischen Daten sind nicht ausreichend, um die potenzielle Inzidenz von malignen Erkrankungen nach Exposition mit RoActemra zu beurteilen. Derzeit werden Untersuchungen zur Langzeitsicherheit durchgeführt.

Hautreaktionen

Nach der Markteinführung gab es seltene Berichte über Stevens-Johnson-Syndrom.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur limitierte Daten zu Überdosierungen mit RoActemra vor. Ein Fall einer versehentlichen Überdosierung wurde bei einer Patientin mit multiplem Myelom beobachtet, die eine einmalige intravenös verabreichte Dosis von 40 mg/kg erhielt. Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Bei gesunden Freiwilligen, die Dosen von bis zu 28 mg/kg erhielten, wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet, wenngleich dosislimitierende Neutropenie beobachtet wurde.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren; ATC-Code: L04AC07.

Wirkmechanismus

RoActemra bindet spezifisch sowohl an lösliche als auch an membrangebundene IL-6-Rezeptoren (sIL-6R und mIL-6R). Es wurde gezeigt, dass RoActemra die sIL-6R- und mIL-6R-vermittelte Signaltransduktion inhibiert. IL-6 ist ein pleiotropes, proinflammatorisches Zytokin, das von einer Vielzahl verschiedener Zelltypen, wie T- und B-Zellen, Monozyten und Fibroblasten, produziert wird. IL-6 ist an verschiedenen physiologischen Prozessen, wie der T-Zell-Aktivierung, Induktion der Sekretion von Immunglobulinen, Induktion der Synthese von hepatischen Akut-Phase-Proteinen und Stimulation der Hämatopoese, beteiligt. IL-6 wird mit der Entstehung von Krankheiten in Verbindung gebracht, einschließlich entzündlicher Erkrankungen, Osteoporose und Neoplasien.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Prüfungen zur RA mit RoActemra wurde eine rasche Abnahme des CRP, der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), des Serum-Amyloid-Proteins A (SAA) und des Fibrinogens beobachtet. Entsprechend der Wirkung auf die Akut-Phase-Reaktanten wurde eine Reduktion der Thrombozytenanzahl, die innerhalb der normalen Grenzen lag, mit RoActemra in Verbindung

gebracht. Aufgrund der durch RoActemra induzierten verminderten Wirkung von IL-6 auf die Hepcidin-Produktion, die zu einer erhöhten Verfügbarkeit von Eisen führt, wurde ein Anstieg der Hämoglobinwerte beobachtet. Bei den mit RoActemra behandelten Patienten zeigte sich bereits nach 2 Wochen ein Rückgang der CRP-Werte auf Werte innerhalb des Normalbereichs, der während der Behandlung andauerte.

In der klinischen Studie WA28119 zur RZA wurden ähnlich rasche Abnahmen des CRP und der ESR bei gleichzeitig leichten Anstiegen der Konzentration des mittleren korpuskulären Hämoglobingehalts (MCH) beobachtet. Bei gesunden Freiwilligen, denen 2 mg/kg bis 28 mg/kg RoActemra intravenös und 81 mg bis 162 mg subkutan verabreicht wurden, fiel die absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten 2 bis 5 Tage nach der Verabreichung auf den niedrigsten Wert ab. Danach stieg die Anzahl neutrophiler Granulozyten dosisabhängig wieder auf den Ausgangswert an. Patienten mit RA und RZA zeigen nach Verabreichung von RoActemra eine mit gesunden Patienten vergleichbare Verringerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten (siehe Abschnitt 4.8).

Subkutane Anwendung

RA

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von subkutan verabreichtem RoActemra im Hinblick auf die Linderung der Anzeichen und Symptome von RA und dem radiologischen Ansprechen wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studien untersucht. In die Studie I (SC-I) wurden nur Patienten > 18 Jahre mit einer anhand der ACR-Kriterien diagnostizierten mittelschweren bis schweren aktiven RA eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Einschlusses mindestens vier druckschmerzempfindliche und vier geschwollene Gelenke aufwiesen. Alle Patienten erhielten als Basismedikation nicht-biologische DMARDs. In die Studie II (SC-II) wurden nur Patienten > 18 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, diagnostiziert auf Basis der ACR-Kriterien, eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Einschlusses mindestens acht druckschmerzempfindliche und sechs geschwollene Gelenke aufwiesen.

Eine Umstellung von der intravenösen Gabe mit 8 mg/kg alle vier Wochen zur subkutanen Anwendung mit 162 mg jede Woche verändert die Exposition des Patienten. Das Ausmaß variiert abhängig vom Körpergewicht des Patienten (erhöht bei Patienten mit geringem Körpergewicht und verringert bei Patienten mit hohem Körpergewicht), aber das klinische Ergebnis entspricht dem intravenös behandelten Patienten.

Klinisches Ansprechen

In der Studie SC-I wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA untersucht, die ein unzureichendes klinisches Ansprechen auf ihre bestehende rheumatologische Behandlung, einschließlich einem oder mehreren DMARD(s), hatten. Ungefähr 20 % dieser Patienten hatten in der Anamnese ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens einen TNF-Inhibitor. In der Studie SC-I wurden 1.262 Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder RoActemra subkutan 162 mg einmal pro Woche oder RoActemra intravenös 8 mg/kg alle vier Wochen, jeweils in Kombination mit nicht-biologischen DMARD(s), zugeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie war der Unterschied im Anteil der Patienten, die ein ACR20-Ansprechen in Woche 24 erreichten. Die Ergebnisse der Studie SC-I sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: ACR-Ansprechen in Studie SC-I (% Patienten) in Woche 24

	SC-I ^a	
	TCZ s.c. 162 mg einmal pro Woche + DMARD n = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR20 Woche 24	69,4 %	73,4 %
Gewichteter Unterschied (95%-KI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 Woche 24	47,0 %	48,6 %
Gewichteter Unterschied (95%-KI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 Woche 24	24,0 %	27,9 %
Gewichteter Unterschied (95%-KI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = Tocilizumab

^a Per-Protokoll-Population

Die Patienten in Studie SC-I hatten bei Studieneinschluss einen mittleren Disease Activity Score (DAS28) von 6,6 im subkutanen und 6,7 im intravenösen Arm. In Woche 24 wurde eine signifikante Verringerung des DAS28 vom Ausgangswert (mittlere Verbesserung) um 3,5 in beiden Behandlungsarmen beobachtet, und ein vergleichbarer Anteil der Patienten erreichte eine klinische Remission des DAS28 (DAS28 < 2,6), nämlich 38,4 % im subkutanen Arm und 36,9 % im intravenösen Arm.

Radiologisches Ansprechen

Das radiologische Ansprechen auf subkutan verabreichtes RoActemra wurde in einer doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studie bei Patienten mit aktiver RA bewertet (SC-II). In der Studie SC-II wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA mit unzureichendem klinischen Ansprechen auf ihre bestehende rheumatologische Behandlung, einschließlich einem oder mehreren DMARD(s), untersucht. Von diesen Patienten hatten ungefähr 20 % in der Anamnese ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens einen TNF-Inhibitor. Die Patienten mussten > 18 Jahre sein und eine anhand der ACR-Kriterien diagnostizierte aktive RA mit mindestens acht druckschmerzempfindlichen und sechs geschwollenen Gelenken zum Zeitpunkt des Einschlusses aufweisen. In der Studie SC-II wurden 656 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder RoActemra 162 mg subkutan alle zwei Wochen oder Placebo zugeteilt, jeweils in Kombination mit nicht-biologischen DMARDs.

In Studie SC-II wurde die Verhinderung von Gelenkschädigungen radiologisch bewertet und anhand der Veränderung des nach van der Heijde modifizierten mittleren Sharp-Gesamtscores (mTSS) verglichen mit den Ausgangswerten dargestellt. In Woche 24 wurde eine Verhinderung von Gelenkschädigungen gezeigt, wobei Patienten mit RoActemra subkutan im Vergleich zu Placebo eine signifikant verringerte radiologische Progression aufwiesen (mittlere mTSS von 0,62 vs. 1,23; p = 0,0149 [van Elteren]). Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen überein, die bei mit RoActemra intravenös behandelten Patienten beobachtet wurden.

In Studie SC-II betrug in Woche 24 bei mit RoActemra subkutan alle zwei Wochen behandelten Patienten der ACR20 60,9 %, der ACR50 39,8 % und der ACR70 19,7 %; im Vergleich dazu betrug bei mit Placebo behandelten Patienten der ACR20 31,5 %, der ACR50 12,3 % und der ACR70 5,0 %. Patienten in den subkutanen Armen hatten als Ausgangswert einen mittleren DAS28 von 6,7 und in den Placeboarmen von 6,6. In Woche 24 wurde eine signifikante Reduktion des DAS28 vom Ausgangswert um 3,1 im subkutanen und 1,7 im Placeboarm beobachtet. Ein DAS28 < 2,6 wurde im subkutanen Arm bei 32,0 % der Patienten und bei 4,0 % im Placeboarm beobachtet.

Gesundheitsbezogene Ergebnisse und Lebensqualität

In Studie SC-I betrug der mittlere Abfall des HAQ-DI vom Ausgangswert bis Woche 24 sowohl im subkutanen als auch intravenösen Arm 0,6. Der Anteil an Patienten, die in Woche 24 eine klinisch relevante Verbesserung in Bezug auf den HAQ-DI Score hatten (Veränderung vom Ausgangswert von

≥ 0,3 Einheiten), war im subkutanen (65,2 %) und intravenösen (67,4 %) Arm vergleichbar, mit einem gewichteten Unterschied der Anteile von -2,3 % (95%-KI -8,1; 3,4). Beim SF-36 betrug die mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 des Scores der mentalen Komponente im subkutanen Arm 6,22 und im intravenösen Arm 6,54; die Veränderung des Scores der physischen Komponente war ebenfalls vergleichbar mit 9,49 im subkutanen Arm und 9,65 im intravenösen Arm.

In Studie SC-II war der mittlere Abfall des HAQ-DI vom Ausgangswert bis Woche 24 bei Patienten, die RoActemra alle zwei Wochen subkutan erhielten, signifikant höher (0,4) im Vergleich zu Placebo (0,3). Der Anteil an Patienten, die in Woche 24 eine klinisch relevante Verbesserung in Bezug auf den HAQ-DI Score hatten (Veränderung vom Ausgangswert von ≥ 0,3 Einheiten), war im Arm mit RoActemra subkutan jede zweite Woche höher (58 %) im Vergleich zu Placebo (46,8 %). Der SF-36 (mittlere Veränderung der Scores der mentalen und physischen Komponente) war in der Gruppe mit RoActemra subkutan signifikant höher (6,5 und 5,3) im Vergleich zu Placebo (3,8 und 2,9).

Subkutane Anwendung

sJIA

Klinische Wirksamkeit

Eine 52-wöchige offene multizentrische PK/PD- und Sicherheitsstudie (WA28118) wurde bei pädiatrischen Patienten mit sJIA im Alter von 1 bis 17 Jahren durchgeführt, um die geeignete Dosis von RoActemra subkutan zu bestimmen, mit der vergleichbare PK-, PD- und Sicherheitsprofile zur intravenösen Anwendung erzielt werden.

Geeignete Patienten erhielten RoActemra in Abhängigkeit vom Körpergewicht, wobei Patienten mit einem Gewicht von ≥ 30 kg (n = 26) 162 mg RoActemra einmal pro Woche (qw) und Patienten mit einem Gewicht unter 30 kg (n = 25) 162 mg RoActemra alle 10 Tage (Q10D; n = 8) oder alle 2 Wochen (q2w; n = 17) über 52 Wochen erhielten. Von diesen 51 Patienten waren 26 (51 %) noch nicht mit RoActemra behandelt worden und 25 (49 %) hatten bereits RoActemra intravenös erhalten und wechselten zu Studienbeginn zu RoActemra subkutan.

Explorative Wirksamkeitsergebnisse zeigten, dass RoActemra subkutan während des gesamten Studienverlaufs bei Patienten in beiden Körpergewichtsgruppen (unter 30 kg und ≥ 30 kg) alle explorativen Wirksamkeitsparameter einschließlich Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71 für Tocilizumab-naïve Patienten verbesserte und alle explorativen Wirksamkeitsparameter für Patienten aufrechterhielt, die von RoActemra intravenös auf RoActemra subkutan umgestellt hatten.

Subkutane Anwendung

pJIA

Klinische Wirksamkeit

Eine 52-wöchige offene multizentrische PK/PD- und Sicherheitsstudie wurde mit pädiatrischen Patienten mit pJIA im Alter von 1 bis 17 Jahren durchgeführt, um die geeignete Dosis von RoActemra subkutan zu bestimmen, mit der vergleichbare PK-, PD- und Sicherheitsprofile zur intravenösen Anwendung erzielt werden.

Geeignete Patienten erhielten Tocilizumab in Abhängigkeit von ihrem Körpergewicht. Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg (n = 25) erhielten 162 mg RoActemra alle zwei Wochen (q2w) und Patienten mit einem Körpergewicht von unter 30 kg (n = 27) erhielten 162 mg RoActemra alle drei Wochen (q3w) über 52 Wochen. Von diesen 52 Patienten waren 37 (71 %) noch nicht mit RoActemra behandelt worden und 15 (29 %) hatten bereits RoActemra intravenös erhalten und wechselten zum Baseline-Zeitpunkt zu RoActemra subkutan.

Die subkutanen RoActemra-Schemata von 162 mg q3w für Patienten mit einem Körpergewicht von unter 30 kg und 162 mg q2w für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg führen zu PK-Expositionen und PD-Ansprechen, die vergleichbare Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse erzielen, wie sie mit der zugelassenen intravenösen Darreichungsform von RoActemra zur Behandlung der pJIA erzielt werden.

Exploratorische Wirksamkeitsergebnisse zeigten, dass RoActemra subkutan den medianen Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71 bei mit RoActemra nicht vorbehandelten Patienten verbesserte und bei Patienten, die von der intravenösen zu der subkutanen Behandlung mit RoActemra wechselten, den medianen JADAS-71 über die gesamte Studienlaufzeit in beiden Körpergewichts-Gruppen (unter 30 kg und ≥ 30 kg) aufrecht erhielt.

Subkutane Anwendung

RZA

Klinische Wirksamkeit

Die Studie WA28119 war eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Überlegenheitsstudie der Phase III zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von RoActemra bei Patienten mit RZA.

Es wurden 251 Patienten mit beginnender oder rezidivierender RZA aufgenommen und einer von vier Behandlungsgruppen zugewiesen. Die Studie bestand aus einem 52-wöchigen, verblindeten Zeitraum (Teil 1), gefolgt von einem 104-wöchigen offenen Erweiterungszeitraum (Teil 2). Der Zweck von Teil 2 war die Beschreibung der Langzeitsicherheit und der anhaltenden Wirksamkeit nach einer 52-wöchigen RoActemra Therapie sowie die Untersuchung der Rezidivrate und der Notwendigkeit einer RoActemra Therapie über 52 Wochen hinaus. Außerdem sollten Erkenntnisse darüber gewonnen werden, inwieweit durch RoActemra langfristig der Corticosteroideinsatz reduziert werden kann.

Es wurden zwei subkutane RoActemra Dosierungen (162 mg einmal wöchentlich und 162 mg alle 2 Wochen) mit zwei verschiedenen Placebo-Kontrollgruppen im Randomisierungsverhältnis 2:1:1:1 verglichen.

Alle Patienten erhielten eine Glucocorticoid-Basismedikation (Prednison). In beiden RoActemra Gruppen und in einer der Placebo-Gruppen wurde eine vorgegebene Prednison-Ausschleithherapie über 26 Wochen angewendet. In der zweiten Placebo-Gruppe wurde eine vorgegebene Prednison-Ausschleithherapie über 52 Wochen angewendet, was eher der allgemeinen Behandlungspraxis entspricht.

Die Dauer der Glucocorticoid-Therapie während des Screenings und vor Beginn der Behandlung mit RoActemra (oder Placebo) war in allen 4 Behandlungsgruppen ähnlich (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Dauer der Glucocorticoid-Therapie während des Screenings in Studie WA28119

	Placebo + 26 Wochen Prednison Ausschleithherapie n = 50	Placebo + 52 Wochen Prednison Ausschleithherapie n = 51	RoActemra 162 mg s.c. wöchentlich + 26 Wochen Prednison Ausschleithherapie n = 100	RoActemra 162 mg s.c. alle zwei Wochen + 26 Wochen Prednison Ausschleithherapie n = 49
Dauer (Tage)				
Mittel (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Median	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

Der primäre Wirksamkeitseindpunkt, gemessen als Anteil der Patienten, die in Woche 52 eine steroidfreie anhaltende Remission unter RoActemra plus 26 Wochen Prednison-Ausschleithherapie verglichen mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleithherapie erreichten, wurde erfüllt (siehe Tabelle 4).

Auch der wichtigste sekundäre Wirksamkeitseindpunkt wurde erfüllt, welcher den Anteil der Patienten gemessen hat, die in Woche 52 eine anhaltende Remission unter RoActemra plus 26 Wochen Prednison-Ausschleithherapie verglichen mit Placebo plus 52 Wochen Prednison-

Ausschleichtherapie erreichten (siehe Tabelle 4).

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter, überlegener Behandlungseffekt zugunsten von RoActemra gegenüber Placebo zur Erreichung einer steroidfreien anhaltenden Remission in Woche 52 unter RoActemra plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie im Vergleich zu Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie und zu Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie.

In Tabelle 4 wird der Anteil der Patienten aufgeführt, die in Woche 52 eine anhaltende Remission erreicht hatten.

Sekundäre Endpunkte

Die Beurteilung der Zeit bis zum ersten RZA-Schub zeigte ein signifikant geringeres Schubrisiko in der Gruppe mit RoActemra subkutan wöchentlich im Vergleich zu den Gruppen mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie und Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie sowie in der Gruppe mit RoActemra subkutan alle 2 Wochen im Vergleich zur Gruppe mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie (beim Vergleich auf einem Signifikanzniveau von 0,01). RoActemra subkutan wöchentlich zeigte auch eine klinisch bedeutsame Abnahme des Schubrisikos im Vergleich zu Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie, und zwar sowohl bei Patienten, die mit rezidivierender RZA in die Studie aufgenommen wurden, als auch bei Patienten mit beginnender RZA zu Studienbeginn (Tabelle 4).

Kumulative Glucocorticoid-Dosis

Die kumulative Prednison-Dosis in Woche 52 war signifikant niedriger in den beiden RoActemra-Gruppen verglichen mit den beiden Placebo-Gruppen (Tabelle 4). In einer separaten Analyse der Patienten, die während der ersten 52 Wochen Prednison als Bedarfsmedikation (Escape) zur Behandlung von RZA-Schüben erhalten hatten, variierte die kumulative Prednison-Dosis stark. Der Median der Dosen für Patienten, die eine Escape-Therapie mit Glucocorticoiden in den Gruppen mit RoActemra wöchentlich bzw. alle 2 Wochen erhielten, lagen bei 3.129,75 mg bzw. 3.847 mg. Beide Werte sind deutlich niedriger als der Median der unter der Escape-Glucocorticoid-Therapie verwendeten Dosen in den Gruppen mit Placebo plus 26 Wochen bzw. Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie von 4.023,5 mg bzw. 5.389,5 mg.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse der Studie WA28119

	Placebo + 26 Wochen Prednison- Ausschleich- therapie n = 50	Placebo + 52 Wochen Prednison- Ausschleich- therapie n = 51	RoActemra 162 mg subkutan wöchentlich + 26 Wochen Prednison- Ausschleichtherapie n = 100	RoActemra 162 mg subkutan alle 2 Wochen + 26 Wochen Prednison- Ausschleichtherapie n = 49
Primärer Endpunkt				
****Anhaltende Remission (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+26)				
Responder in Woche 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nicht korrigierte Unterschiede in Anteilen	Entfällt.	Entfällt.	42%*	39,06%*
(99,5%-KI)			(18,00; 66,00)	(12,46; 65,66)
Wichtigster sekundärer Endpunkt				
Anhaltende Remission (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+52)				
Responder in Woche 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nicht korrigierte Unterschiede in Anteilen	Entfällt.	Entfällt.	38,35%*	35,41%**
(99,5%-KI)			(17,89; 58,81)	(10,41; 60,41)

	Placebo + 26 Wochen Prednison- Ausschleich- therapie n = 50	Placebo + 52 Wochen Prednison- Ausschleich- therapie n = 51	RoActemra 162 mg subkutan wöchentlich + 26 Wochen Prednison- Ausschleichtherapie n = 100	RoActemra 162 mg subkutan alle 2 Wochen + 26 Wochen Prednison- Ausschleichtherapie n = 49
Weitere sekundäre Endpunkte				
Zeit bis zum ersten RZA-Schub ¹ (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+26) HR (99%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Zeit bis zum ersten RZA-Schub ¹ (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+52) HR (99%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Zeit bis zum ersten RZA-Schub ¹ (Patienten mit Rezidiv; Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+26) HR (99%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Zeit bis zum ersten RZA-Schub ¹ (Patienten mit Rezidiv; Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+52) HR (99%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Zeit bis zum ersten RZA-Schub ¹ (Patienten mit Krankheitsbeginn; Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+26) HR (99%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Zeit bis zum ersten RZA-Schub ¹ (Patienten mit Krankheitsbeginn; Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+52) HR (99%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Kumulative Glucocorticoid-Dosis (mg)				
Median in Woche 52 (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+26 ²)	3.296,00	Entfällt.	1.862,00*	1.862,00*
Median in Woche 52 (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+52 ²)	Entfällt.	3.817,50	1.862,00*	1.862,00*
Explorative Endpunkte				
Annualisierte Rezidivrate, Woche 52 [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Mittel (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (Signifikanzschwellenwert für primäre und wichtigste sekundäre Prüfungen auf Überlegenheit)

*** Beschreibender p-Wert < 0,005

**** **Schub: Wiederauftreten von RZA-Anzeichen oder -Symptomen und/oder ESR ≥ 30 mm/h** – Erhöhung der Prednison-Dosis nötig

Remission: Abwesenheit von Schüben und Normalisierung des CRP

Anhaltende Remission: Remission von Woche 12 bis Woche 52 – Patienten müssen die im Protokoll definierte Prednison-Ausschleichtherapie einhalten

¹ Analyse der Zeit (in Tagen) zwischen klinischer Remission und erstem Krankheitsschub

² p-Werte werden mit einer Van-Elteren-Analyse für nicht parametrische Daten bestimmt

[§] Es wurden keine statistischen Analysen durchgeführt

HR = Hazard Ratio

KI = Konfidenzintervall

Behandlungsergebnisse bezüglich der Lebensqualität

In Studie WA28119 wurden die Ergebnisse des Fragebogens SF-36 in körperliche und mentale Gesamtwerte (physical/mental component summary scores, PCS bzw. MCS) unterteilt. Die mittlere Veränderung des PCS von Studienbeginn bis Woche 52 war in den Gruppen mit RoActemra wöchentlich und alle 2 Wochen höher (stärkere Verbesserung) [4,10 bzw. 2,76] als in den beiden Placebo-Gruppen [Placebo plus 26 Wochen: -0,28, Placebo plus 52 Wochen: -1,49]. Allerdings zeigte nur der Vergleich zwischen der Gruppe mit RoActemra wöchentlich plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie und der Gruppe mit Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie

(5,59; 99%-KI: 8,6; 10,32) einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,0024$). Die mittlere Veränderung des MCS von Studienbeginn bis Woche 52 war in den Gruppen mit RoActemra wöchentlich und alle 2 Wochen höher [7,28 bzw. 6,12] als in der Gruppe mit Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie [2,84] (allerdings waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant [$p = 0,0252$ für wöchentlich, $p = 0,1468$ für alle 2 Wochen] und ähnlich hoch wie in der Gruppe mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie [6,67]).

Die generelle Beurteilung der Krankheitsaktivität durch die Patienten wurde mit einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 100 mm erfasst. Die mittlere Veränderung der generellen Patienten-VAS von Studienbeginn bis Woche 52 war niedriger (stärkere Verbesserung) in den Gruppen mit RoActemra wöchentlich und alle 2 Wochen [-19,0 bzw. -25,3] als in beiden Placebo-Gruppen [Placebo plus 26 Wochen: -3,4, Placebo plus 52 Wochen: -7,2], aber nur die Gruppe mit RoActemra alle 2 Wochen plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Placebo-Gruppen [$p = 0,0059$ für Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie und $p = 0,0081$ für Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie].

Für alle Gruppen wurden die Änderungen der FACIT-Fatigue-Werte von Studienbeginn bis Woche 52 berechnet. Es ergaben sich folgende mittlere [SD] Änderungen: RoActemra wöchentlich plus 26 Wochen 5,61 [10,115], RoActemra alle 2 Wochen plus 26 Wochen 1,81 [8,836], Placebo plus 26 Wochen 0,26 [10,702] und Placebo plus 52 Wochen -1,63 [6,753].

Die Änderungen in den Werten des EQ5D von Studienbeginn bis Woche 52 betragen bei RoActemra wöchentlich plus 26 Wochen 0,10 [0,198], bei RoActemra alle 2 Wochen plus 26 Wochen 0,05 [0,215], bei Placebo plus 26 Wochen 0,07 [0,293] und bei Placebo plus 52 Wochen -0,02 [0,159].

Sowohl für FACIT-Fatigue als auch für EQ5D stehen höhere Werte für eine Verbesserung.

Intravenöse Anwendung

RA

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von RoActemra in Hinblick auf eine Linderung von Anzeichen und Symptomen einer RA wurde in fünf randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studien untersucht. In die Studien I – V wurden Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit aktiver RA eingeschlossen, die auf der Basis der Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) diagnostiziert wurden und die zum Zeitpunkt des Einschlusses mindestens acht druckschmerzempfindliche und sechs geschwollene Gelenke aufwiesen.

In Studie I wurde RoActemra alle vier Wochen intravenös als Monotherapie verabreicht. In den Studien II, III und V wurde RoActemra intravenös alle vier Wochen in Kombination mit MTX vs. Placebo und MTX verabreicht. In Studie IV wurde RoActemra intravenös alle 4 Wochen in Kombination mit anderen DMARDs vs. Placebo und andere DMARDs verabreicht. Der primäre Endpunkt für jede dieser fünf Studien war der Anteil der Patienten, die in Woche 24 ein ACR20-Ansprechen erreichten.

In Studie I wurden 673 Patienten untersucht, die während 6 Monaten vor der Randomisierung nicht mit MTX behandelt worden waren und die eine vorangegangene Behandlung mit MTX nicht aufgrund klinisch bedeutender toxischer Wirkungen oder mangelndem Ansprechen abgebrochen hatten. Die Mehrzahl der Patienten (67 %) war MTX-naiv. RoActemra wurde in Dosen von 8 mg/kg alle vier Wochen als Monotherapie verabreicht. Die Vergleichsgruppe erhielt wöchentlich MTX (dosistitriert von 7,5 mg bis zu einem Maximum von 20 mg wöchentlich, über einen Zeitraum von acht Wochen).

In Studie II, einer 2-Jahresstudie mit geplanten Analysen in Woche 24, Woche 52 und Woche 104, wurden 1.196 Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen auf MTX hatten, untersucht. RoActemra in Dosen von 4 mg/kg oder 8 mg/kg oder Placebo wurden während 52 Wochen alle vier Wochen als verblindete Therapie in Kombination mit einer stabilen MTX-Dosis (10 mg – 25 mg wöchentlich) verabreicht. Nach Woche 52 konnten alle Patienten eine unverblindete Behandlung mit 8 mg/kg

RoActemra erhalten. Von jenen Patienten, die die Studie beendeten und die ursprünglich in die Placebo + MTX-Gruppe randomisiert worden waren, erhielten 86 % im Jahr 2 unverblindet 8 mg/kg RoActemra. Der primäre Endpunkt in Woche 24 war der Anteil von Patienten, die die Kriterien eines ACR20-Ansprechens erfüllten. Zusätzliche primäre Endpunkte waren die Prävention von Gelenkschädigungen und die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit in Woche 52 und Woche 104.

In Studie III wurden 623 Patienten untersucht, die ein unzureichendes klinisches Ansprechen auf MTX hatten. Dosen von 4 mg/kg oder 8 mg/kg RoActemra oder Placebo wurden alle 4 Wochen in Kombination mit einer stabilen MTX-Dosis (10 mg bis 25 mg wöchentlich) verabreicht.

In Studie IV wurden 1.220 Patienten untersucht, die ein unzureichendes Ansprechen auf ihre bestehende Rheumatherapie mit einem oder mehreren DMARDs hatten. Dosen von 8 mg/kg RoActemra oder Placebo wurden alle vier Wochen in Kombination mit einer stabilen Therapie mit DMARDs verabreicht.

In Studie V wurden 499 Patienten untersucht, die ein unzureichendes klinisches Ansprechen auf eine oder mehrere Behandlungen mit TNF-Inhibitoren hatten oder diese nicht vertragen haben. Die Therapie mit dem TNF-Inhibitor wurde vor der Randomisierung abgesetzt. Dosen von 4 mg/kg oder 8 mg/kg RoActemra oder Placebo wurden alle vier Wochen in Kombination mit einer stabilen MTX-Dosis (10 mg bis 25 mg wöchentlich) verabreicht.

Klinisches Ansprechen

In allen Studien hatten Patienten, die mit 8 mg/kg RoActemra behandelt wurden, nach 6 Monaten ein statistisch signifikant höheres ACR20, 50, 70 Ansprechen im Vergleich zu denen in den Kontrollgruppen (Tabelle 5). In Studie I wurde die Überlegenheit von 8 mg/kg RoActemra gegenüber der aktiven Vergleichssubstanz MTX bestätigt.

Unabhängig vom Status des Rheumafaktors, dem Alter, dem Geschlecht, der Rasse, der Anzahl der vorangegangenen Behandlungen oder dem Status der Erkrankung war der Behandlungserfolg bei den Patienten vergleichbar. Die Zeit bis zum Eintreten einer Wirkung war kurz (nur 2 Wochen) und das Ausmaß des Ansprechens nahm während der Dauer der Behandlung weiter zu. Fortgesetztes, dauerhaftes Ansprechen wurde während mehr als 3 Jahren in den offenen Verlängerungsstudien I - V gesehen.

Bei Patienten, die mit 8 mg/kg RoActemra behandelt wurden, wurden im Vergleich zu Patienten, die Placebo plus MTX oder andere DMARDs erhielten, in allen Studien signifikante Verbesserungen aller einzelner Komponenten des ACR-Ansprechens gesehen: der Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, der allgemeinen Beurteilung durch den Patienten und den Arzt, dem Ausmaß körperlicher Funktionseinschränkungen anhand des Index-Scores, der Schmerzbeurteilung und dem CRP.

Die Patienten in den Studien I – V hatten zu Beginn der Behandlung einen mittleren Disease Activity Score (DAS28) von 6,5 – 6,8. Bei den Patienten, die mit RoActemra behandelt wurden, wurden signifikante Reduktionen um 3,1 – 3,4 des zu Beginn der Behandlung bestimmten DAS28 (durchschnittliche Verbesserung) beobachtet, verglichen mit denen bei den Patienten in der Kontrollgruppe (1,3 - 2,1). Der Anteil der Patienten, die in Woche 24 eine DAS28-Remission ($DAS28 < 2,6$) erreichten, war bei den Patienten, die RoActemra erhielten, signifikant höher (28 % - 34 %), verglichen mit 1 % – 12 % der Patienten in der Kontrollgruppe. In Studie II erreichten 65 % der Patienten in Woche 104 einen DAS28 von $< 2,6$ verglichen mit 48 % der Patienten in Woche 52 und 33 % der Patienten in Woche 24.

In den zusammengefassten Daten aus den Studien II, III und IV lag der Anteil der Patienten, die ein ACR20, 50 und 70 Ansprechen erreichten, in der Gruppe, die mit 8 mg/kg RoActemra plus DMARD behandelt wurde, signifikant höher (59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, 18 % vs. 11 %) als bei der, die mit 4 mg/kg RoActemra plus DMARD behandelt wurde ($p < 0,03$). Der Anteil der Patienten, die eine DAS28-Remission ($DAS28 < 2,6$) erreichten, lag bei Patienten, die RoActemra 8 mg/kg plus DMARD

erhielten, ebenso signifikant höher (31 % vs. 16 %) als bei Patienten, die RoActemra 4 mg/kg plus DMARD erhielten ($p < 0,0001$).

Tabelle 5: ACR-Ansprechen in kontrollierten Studien mit Placebo/MTX/DMARD (% Patienten)

Woche	Studie I AMBITION		Studie II LITHE		Studie III OPTION		Studie IV TOWARD		Studie V RADIATE	
	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 - Methotrexat

PBO - Placebo

DMARD - Disease modifying anti-rheumatic drug

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

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

Bedeutendes klinisches Ansprechen

2 Jahre nach der Behandlung mit RoActemra plus MTX erreichten 14 % der Patienten ein bedeutendes klinisches Ansprechen (Erhaltung eines ACR70-Ansprechens für 24 Wochen oder länger).

Radiologisches Ansprechen

In Studie II wurde die Verhinderung von Gelenkschädigungen bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX radiologisch bewertet und anhand der Veränderung des modifizierten Sharp-Scores und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung dargestellt. Die Verhinderung der Gelenkstrukturschäden wurde bei Patienten, die RoActemra erhielten, im Vergleich zur Kontrollgruppe durch eine signifikant geringere radiologische Progression nachgewiesen (Tabelle 6).

In der offenen Verlängerung der Studie II wurde die Hemmung der Progression struktureller Gelenkschäden bei Patienten, die RoActemra plus MTX erhielten, während des 2. Behandlungsjahres aufrechterhalten. Verglichen mit dem Ausgangswert war der Mittelwert der Veränderung in Woche 104 gemäß Gesamt-Sharp-Genant-Score signifikant geringer bei Patienten, die 8 mg/kg RoActemra plus MTX erhalten hatten ($p < 0,0001$), als bei Patienten, die in die Placebo plus MTX-Gruppe randomisiert worden waren.

Tabelle 6: Mittelwerte der radiologischen Veränderungen während 52 Wochen in Studie II

	PBO + MTX (+ TCZ ab Woche 24) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Gesamt-Sharp-Genant-Score	1,13	0,29*
Erosion Score	0,71	0,17*
JSN Score	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Methotrexat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Gelenkspaltverengung (JSN = joint space narrowing)

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

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

Nach einem Jahr Behandlung mit RoActemra plus MTX hatten 85 % der Patienten (n = 348) keine Progression der strukturellen Gelenkschäden, definiert durch eine Veränderung des Gesamt-Sharp-Scores von null oder weniger, verglichen mit 67 % der Patienten, die mit Placebo plus MTX behandelt wurden (n = 290) ($p \leq 0,001$). Dies blieb während der folgenden 2 Behandlungsjahre vergleichbar (83 %; n = 353). Bei 93 % (n = 271) der Patienten kam es zwischen Woche 52 und Woche 104 zu keiner Progression.

Gesundheitsbezogene Ergebnisse und Lebensqualität

Patienten, die mit RoActemra behandelt wurden, zeigten eine Verbesserung bei den durch die Patienten berichteten Ergebnissen (Health Assessment Questionnaire Disability Index [HAQ-DI], Short Form-36 und Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fragebogen). Bei Patienten, die mit RoActemra behandelt wurden, wurden im Vergleich zu Patienten, die mit DMARDs behandelt wurden, statistisch signifikante Verbesserungen in Bezug auf den HAQ-DI Score beobachtet. Während der offenen Phase der Studie II blieb die Verbesserung der körperlichen Funktion bis zu 2 Jahre erhalten. In Woche 52 lag der Mittelwert der Veränderung im HAQ-DI in der Gruppe, die 8 mg/kg RoActemra plus MTX erhalten hatte, bei -0,58 verglichen mit -0,39 in der Gruppe, die Placebo plus MTX erhalten hatte. Der Mittelwert der Veränderung im HAQ-DI dauerte in Woche 104 in der Gruppe, die 8 mg/kg RoActemra plus MTX erhalten hatte, an (-0,61).

Hämoglobinwerte

Verglichen mit DMARDs wurde mit RoActemra in Woche 24 eine statistisch signifikante ($p < 0,0001$) Verbesserung der Hämoglobinwerte beobachtet. Die mittleren Hämoglobinwerte stiegen bis Woche 2 an und blieben dann bis Woche 24 auf einem normalen Niveau.

Tocilizumab versus Adalimumab in der Monotherapie

Bei der Studie VI (WA19924) handelt es sich um eine 24-wöchige doppelblinde Studie zum Vergleich einer RoActemra Monotherapie mit einer Adalimumab-Monotherapie, in der 326 Patienten mit RA, bei denen eine MTX-Unverträglichkeit vorlag oder eine fortgeführte Behandlung mit MTX als unangemessen erschien (einschließlich Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX), bewertet wurden. Patienten im RoActemra Arm erhielten eine intravenöse RoActemra Infusion (8 mg/kg) alle 4 Wochen (q4w) und eine subkutane Placebo-Injektion alle 2 Wochen (q2w). Patienten im Adalimumab-Arm erhielten eine subkutane Adalimumab-Injektion (40 mg) q2w und eine intravenöse Placebo-Infusion q4w.

Eine statistisch signifikante Überlegenheit wurde zugunsten des Behandlungseffekts von RoActemra im Vergleich zu Adalimumab im Hinblick auf die Kontrolle der Krankheitsaktivität, ab Baseline bis Woche 24, für den primären Endpunkt der Veränderung des DAS28 und auch für alle sekundären Endpunkte (siehe Tabelle 7) beobachtet.

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse für Studie VI (WA19924)

	ADA + Placebo (i.v.) n = 162	TCZ + Placebo (s.c.) n = 163	p-Wert ^(a)
Primärer Endpunkt – Mittlere Veränderung ab Baseline in Woche 24			
DAS28 (bereinigter Mittelwert)	-1,8	-3,3	
Unterschied im bereinigten Mittelwert (95-%-KI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Sekundäre Endpunkte – Anteil der Patienten mit Ansprechen in Woche 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-Ansprechen, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50-Ansprechen, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70-Ansprechen, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p-Wert ist adjustiert in Bezug auf Region und Dauer der RA für alle Endpunkte und zusätzlich für den Baseline-Wert aller stetigen Endpunkte.

^b Patienten mit fehlenden Daten wurden als Therapie-Versager (non-responder) gewertet. Multiplizität unter Anwendung der Bonferroni-Holm-Methode kontrolliert

Das gesamte klinische Nebenwirkungsprofil von RoActemra und Adalimumab war ähnlich. Der Anteil an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (RoActemra 11,7 % vs. Adalimumab 9,9 %). Die Arten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Arm mit RoActemra entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von RoActemra, und unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden mit einer ähnlichen Häufigkeit im Vergleich zu Tabelle 1 berichtet. Eine höhere Inzidenz von Infektionen und parasitären Erkrankungen wurde im RoActemra Arm (48 % vs. 42 %) berichtet, wobei kein Unterschied in der Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen (3,1 %) bestand. Beide Studienbehandlungen führten zu vergleichbaren Veränderungsmustern bei den Laborsicherheitsparametern (Verringerung der Anzahl der Neutrophilen und Thrombozyten, Erhöhung der ALAT, ASAT und Lipide). Das Ausmaß der Veränderung und die Häufigkeit starker Auffälligkeiten waren jedoch bei RoActemra höher als bei Adalimumab. Bei vier Patienten im RoActemra Arm (2,5 %) und zwei Patienten im Adalimumab-Arm (1,2 %) trat ein Abfall der Neutrophilenzahl vom CTC-Grad 3 oder 4 auf. Bei elf Patienten im RoActemra Arm (6,8 %) und fünf Patienten im Adalimumab-Arm (3,1 %) trat eine Erhöhung der ALAT vom CTC-Grad 2 oder höher auf. Der mittlere LDL-Anstieg ab Baseline lag bei Patienten im RoActemra Arm bei 0,64 mmol/l (25 mg/dl) und bei Patienten im Adalimumab-Arm bei 0,19 mmol/l (7 mg/dl). Die Sicherheit, die im Arm mit RoActemra beobachtet wurde, stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil von RoActemra überein, und es wurden keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet (siehe Tabelle 1).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von RoActemra ist durch eine nicht lineare Elimination gekennzeichnet, genauer gesagt ist es eine Kombination aus linearer Clearance und Michaelis-Menten-Elimination. Der nicht lineare Teil der RoActemra-Elimination führt zu einem mehr als dosisproportionalen Anstieg der Exposition. Die pharmakokinetischen Parameter von RoActemra verändern sich im Zeitverlauf nicht. Da die Gesamt-Clearance von der RoActemra-Konzentration im Serum abhängt, ist auch die Halbwertszeit von RoActemra konzentrationsabhängig und schwankt je nach Konzentration im Serum. Die Analysen zur Populationspharmakokinetik aller bisher getesteten Patientenpopulationen ergaben keinen Zusammenhang zwischen der Clearance und dem Vorhandensein von Antikörpern gegen den Wirkstoff.

RA

Intravenöse Anwendung

Die Pharmakokinetik von RoActemra wurde anhand einer Analyse zur Populationspharmakokinetik, basierend auf den Daten von 3.552 Patienten mit RA, die während 24 Wochen entweder alle 4 Wochen mit einer einstündigen Infusion von 4 mg/kg oder 8 mg/kg RoActemra oder mit 162 mg RoActemra subkutan einmal wöchentlich oder jede zweite Woche behandelt wurden, bestimmt.

Die folgenden Parameter (vorausberechneter Mittelwert \pm Standardabweichung [SD]) wurden für eine Dosierung von 8 mg/kg RoActemra, verabreicht alle 4 Wochen, geschätzt: Steady State Area Under the Curve (AUC) = $38.000 \pm 13.000 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, minimale Serumkonzentration (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$ und maximale Serumkonzentration (C_{\max}) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$, und die Akkumulationsverhältnisse für AUC und C_{\max} waren mit 1,32 bzw. 1,09 klein. Für C_{\min} war das Akkumulationsverhältnis höher (2,49), was aufgrund des Beitrags der nicht linearen Clearance bei geringeren Konzentrationen zu erwarten war. Der Steady State wurde für C_{\max} nach der ersten Anwendung und nach 8 und 20 Wochen für AUC bzw. C_{\min} erreicht. Die AUC, C_{\min} und C_{\max} von RoActemra stiegen mit steigendem Körpergewicht. Bei einem Körpergewicht von $\geq 100 \text{ kg}$ lagen der vorausberechnete Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) der AUC, der C_{\min} und der C_{\max} von RoActemra im Steady State bei $50.000 \pm 16.800 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, beziehungsweise bei $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$ und $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$, was höher liegt als die mittleren Expositionswerte in der oben beschriebenen Patientenpopulation (d. h. alle Körpergewichte). Die Dosis-Wirkungs-Kurve flacht bei höheren Dosierungen ab, was zu geringeren Wirksamkeitsverbesserungen für jede weitere Erhöhung der RoActemra Konzentration führt, sodass klinisch bedeutende Verbesserungen der Wirksamkeit bei Patienten, die mit $> 800 \text{ mg}$ RoActemra behandelt wurden, nicht nachgewiesen werden konnten. Aus diesem Grund werden Dosierungen von über 800 mg RoActemra pro Infusion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Bei Patienten mit RA lag das zentrale Verteilungsvolumen bei 3,72 l, das periphere Verteilungsvolumen bei 3,35 l, woraus ein Verteilungsvolumen von 7,07 l im Steady State resultiert.

Elimination

Nach intravenöser Verabreichung wird RoActemra biphasisch aus dem Kreislauf eliminiert. Die Gesamt-Clearance von RoActemra war abhängig von der Konzentration und entspricht der Summe der linearen und der nicht linearen Clearance. Die lineare Clearance wurde als Parameter in der Analyse zur Populationspharmakokinetik geschätzt und lag bei 9,5 ml/h. Die konzentrationsabhängige nicht lineare Clearance spielt eine wichtige Rolle bei niedrigen Konzentrationen von RoActemra. Wenn der nicht lineare Stoffwechselweg gesättigt ist, wird die Clearance bei höheren Konzentrationen von RoActemra hauptsächlich von der linearen Clearance bestimmt.

Die $t_{1/2}$ von RoActemra war konzentrationsabhängig. Im Steady State reduzierte sich die tatsächliche $t_{1/2}$ nach Gabe einer Dosis von 8 mg/kg alle 4 Wochen mit abnehmender Konzentration innerhalb eines Dosierungsintervalls von 18 auf 6 Tage.

Linearität/Nicht-Linearität

Die pharmakokinetischen Parameter von RoActemra veränderten sich im Zeitverlauf nicht. Bei einer Dosis von 4 mg/kg bzw. 8 mg/kg alle 4 Wochen wurde ein mehr als dosisproportionaler Anstieg der AUC und C_{\min} beobachtet. C_{\max} erhöhte sich dosisproportional. Im Steady State lagen die prognostizierte AUC und C_{\min} mit 8 mg/kg um das 3,2- bzw. 30-Fache höher verglichen mit 4 mg/kg.

Subkutane Anwendung

Die Pharmakokinetik von RoActemra wurde anhand einer Analyse zur Populationspharmakokinetik basierend auf den Daten von 3.552 Patienten mit RA, die einmal pro Woche mit 162 mg subkutan, alle 2 Wochen mit 162 mg subkutan oder einmal alle 4 Wochen mit entweder 4 mg/kg oder 8 mg/kg intravenös über 24 Wochen behandelt wurden, bestimmt.

Die pharmakokinetischen Parameter von RoActemra veränderten sich im Zeitverlauf nicht. Der vorausberechnete Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) der $AUC_{1\text{Woche}}$ im Steady State, von C_{\min} und von C_{\max} von RoActemra 162 mg wöchentlich subkutan lagen bei jeweils $7.970 \pm 3.432 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ und $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Für AUC , C_{\min} und C_{\max} lag das Akkumulationsverhältnis bei jeweils 6,32, 6,30 und 5,27. Für AUC , C_{\min} und C_{\max} wurde Steady-State nach 12 Wochen erreicht.

Für die Dosis von 162 mg alle zwei Wochen lag der vorausberechnete Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) der $AUC_{2\text{Wochen}}$ im Steady State, für C_{\min} und für C_{\max} von RoActemra bei jeweils $3.430 \pm 2.660 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$ und $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. Für AUC , C_{\min} und C_{\max} lag das Akkumulationsverhältnis bei jeweils 2,67, 6,02 und 2,12. Steady State wurde für AUC und C_{\min} nach 12 Wochen und für C_{\max} nach 10 Wochen erreicht.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung bei Patienten mit RA lag der Zeitpunkt des Auftretens des Spitzenplasmaspiegels t_{\max} von RoActemra bei 2,8 Tagen. Die Bioverfügbarkeit der subkutanen Darreichungsform betrug 79 %.

Elimination

Für Patienten mit RA beträgt die konzentrationsabhängige Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ bei wöchentlicher Anwendung von 162 mg subkutan bis zu 12 Tage und bei Anwendung von 162 mg subkutan alle zwei Wochen 5 Tage im Steady State.

sJIA

Subkutane Anwendung

Die Pharmakokinetik von RoActemra wurde anhand einer Analyse zur Populationspharmakokinetik basierend auf den Daten von 140 Patienten mit sJIA bestimmt, die mit 8 mg/kg i.v. alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von $\geq 30 \text{ kg}$), 12 mg/kg i.v. alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von $< 30 \text{ kg}$), 162 mg s.c. einmal pro Woche (Patienten mit einem Körpergewicht von $\geq 30 \text{ kg}$) oder 162 mg s.c. alle 10 Tage oder alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg) behandelt wurden.

Es liegen nur begrenzte Daten zu Expositionen nach subkutaner Verabreichung von RoActemra bei sJIA-Patienten unter 2 Jahren mit einem Körpergewicht unter 10 kg vor.

Patienten mit sJIA müssen ein Mindestkörpergewicht von 10 kg haben, wenn sie RoActemra subkutan erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 8: Vorausberechneter Mittelwert \pm SD der PK-Parameter bei Steady State nach subkutaner Anwendung bei sJIA

RoActemra PK-Parameter	162 mg qw $\geq 30 \text{ kg}$	162 mg q2w unter 30 kg
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
C_{\min} ($\mu\text{g/ml}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
C_{mittel} ($\mu\text{g/ml}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Akkumulation C_{\max}	3,66	1,88
Akkumulation C_{\min}	4,39	3,21
Akkumulation C_{mittel} oder AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 oder 2 Wochen für die beiden subkutanen Schemata

Nach subkutaner Anwendung waren bei beiden Dosierungen von 162 mg subkutan qw und q2w bis Woche 12 etwa 90 % des Steady States erreicht.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung bei Patienten mit sJIA betrug die Resorptionshalbwertszeit etwa 2 Tage und die Bioverfügbarkeit der subkutanen Darreichungsform bei Patienten mit sJIA 95 %.

Verteilung

Bei pädiatrischen Patienten mit sJIA lag das zentrale Verteilungsvolumen bei 1,87 l, das periphere Verteilungsvolumen bei 2,14 l, woraus ein Verteilungsvolumen von 4,01 l im Steady State resultiert.

Elimination

Die Gesamt-Clearance von Tocilizumab war abhängig von der Konzentration und entspricht der Summe der linearen und der nicht-linearen Clearance. Die lineare Clearance wurde als Parameter in der Analyse zur Populationspharmakokinetik geschätzt und lag bei 5,7 ml/h bei pädiatrischen Patienten mit sJIA. Bei Patienten mit sJIA beträgt die tatsächliche $t_{1/2}$ von RoActemra innerhalb eines Dosierungsintervalls im Steady State nach subkutaner Anwendung bis zu 14 Tage bei beiden Dosierungsschemata mit 162 mg subkutan qw oder 162 mg subkutan q2w.

pJIA

Subkutane Anwendung

Die Pharmakokinetik von RoActemra bei Patienten mit pJIA wurde durch eine populationspharmakokinetische Analyse bestimmt, bei der die 237 eingeschlossenen Patienten mit 8 mg/kg intravenös alle 4 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravenös alle 4 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg), 162 mg subkutan alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg) oder 162 mg subkutan alle 3 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg) behandelt wurden.

Tabelle 9: Vorausberechneter Mittelwert \pm SD der PK-Parameter bei Steady State nach subkutaner Anwendung bei pJIA

RoActemra PK-Parameter	162 mg q2w ≥ 30 kg	162 mg q3w weniger als 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	29,4 \pm 13,5	75,5 \pm 24,1
C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	11,8 \pm 7,08	18,4 \pm 12,9
C_{mittel} ($\mu\text{g/ml}$)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8
Akkumulation C_{max}	1,72	1,32
Akkumulation C_{min}	3,58	2,08
Akkumulation C_{mittel} oder AUC_{τ}^*	2,04	1,46

* τ = 2 Wochen bzw. 3 Wochen bei den beiden subkutanen Schemata

Nach intravenöser Anwendung waren bei der Dosierung von 10 mg/kg (KG < 30 kg) bis Woche 12 und bei der Dosierung von 8 mg/kg (KG ≥ 30 kg) bis Woche 16 etwa 90 % des Steady States erreicht. Nach subkutaner Anwendung waren bei beiden Dosierungen von 162 mg subkutan q2w und q3w bis Woche 12 etwa 90 % des Steady States erreicht.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung bei Patienten mit pJIA betrug die Resorptionshalbwertszeit etwa 2 Tage und die Bioverfügbarkeit der subkutanen Darreichungsform bei Patienten mit pJIA 96 %.

Verteilung

Bei pädiatrischen Patienten mit pJIA lag das zentrale Verteilungsvolumen bei 1,97 l, das periphere Verteilungsvolumen bei 2,03 l, woraus ein Verteilungsvolumen von 4,0 l im Steady State resultiert.

Elimination

Eine Analyse zur Populationspharmakokinetik bei Patienten mit pJIA zeigte einen Einfluss der Körpergröße auf die lineare Clearance, so dass eine körperrgewichtabhängige Dosierung in Betracht gezogen werden sollte (siehe Tabelle 9).

Bei Patienten mit pJIA beträgt die tatsächliche $t_{1/2}$ von RoActemra innerhalb eines Dosierungsintervalls im Steady State nach subkutaner Anwendung bis zu 10 Tage bei Patienten < 30 kg (162 mg subkutan q3w) und bis zu 7 Tage bei Patienten \geq 30 kg (162 mg subkutan q2w). Nach intravenöser Verabreichung wird Tocilizumab biphasisch aus dem Kreislauf eliminiert. Die Gesamt-Clearance von Tocilizumab war abhängig von der Konzentration und entspricht der Summe der linearen und der nicht-linearen Clearance. Die lineare Clearance wurde als Parameter in der Analyse zur Populationspharmakokinetik geschätzt und lag bei 6,25 ml/h. Die konzentrationsabhängige nicht-lineare Clearance spielt eine wichtige Rolle bei niedrigen Konzentrationen von Tocilizumab. Wenn der nicht-lineare Stoffwechselweg gesättigt ist, wird die Clearance bei höheren Konzentrationen von Tocilizumab hauptsächlich von der linearen Clearance bestimmt.

RZA

Subkutane Anwendung

Die Pharmakokinetik von RoActemra bei Patienten mit RZA wurde anhand eines Modells der Populationspharmakokinetik bestimmt, das aus den Daten eines Analysensets von 149 RZA-Patienten bestand, die 162 mg subkutan wöchentlich oder 162 mg subkutan alle 2 Wochen erhielten. Das Modell hatte die gleiche Struktur wie das bereits vorher entwickelte Modell der Populationspharmakokinetik aus Daten von RA-Patienten (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Vorausberechneter Mittelwert \pm SD der PK-Parameter bei Steady State nach subkutaner Gabe bei RZA

Tocilizumab PK-Parameter	Subkutan	
	162 mg alle 2 Wochen	162 mg wöchentlich
C_{max} (μ g/ml)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
C_{min} (μ g/ml)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
C_{mittel} (μ g/ml)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
Akkumulation C_{max}	2,18	8,88
Akkumulation C_{min}	5,61	9,59
Akkumulation C_{mittel} oder AUC_{τ}^*	2,81	10,91

* τ = 2 Wochen oder 1 Woche für die beiden subkutanen Schemata

Das Steady-State-Profil nach der wöchentlichen RoActemra-Dosierung war fast flach mit nur sehr geringen Fluktuationen zwischen Minimal- und Maximalwerten, während die RoActemra Dosierung alle 2 Wochen erheblich mehr Fluktuationen aufwies. Etwa 90 % des Steady State (AUC_{τ}) waren in der Gruppe mit Dosierung alle 2 Wochen in Woche 14 erreicht, während dies in der Gruppe mit wöchentlicher Dosierung bis Woche 17 dauerte.

Basierend auf den bisherigen pharmakokinetischen Eigenschaften sind die RoActemra Minimalkonzentrationen im Steady State in dieser Population um 50 % höher im Verhältnis zu den durchschnittlichen Konzentrationen in einem großen Datenset aus der RA-Population. Die Ursache für diesen Unterschied ist nicht bekannt. Die Unterschiede in der Pharmakokinetik werden nicht von merklichen Unterschieden in den Pharmakodynamik-Parametern begleitet, sodass die klinische Relevanz unbekannt ist.

Bei RZA-Patienten wurde bei Patienten mit geringerem Körpergewicht eine höhere Exposition beobachtet. Für die Dosierung mit 162 mg wöchentlich war die Steady-State-Cavg 51 % höher bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 60 kg im Vergleich zu Patienten mit einem Gewicht zwischen 60 kg und 100 kg. Für die Dosierung mit 162 mg jede zweite Woche war die stationäre Cavg 129 % höher bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 60 kg im Vergleich zu Patienten mit einem Gewicht zwischen 60 kg und 100 kg. Es gibt begrenzte Daten für Patienten über 100 kg (n = 7).

Resorption

Nach subkutaner Anwendung bei Patienten mit RZA betrug die Resorptionshalbwertszeit etwa 4 Tage. Die Bioverfügbarkeit für die subkutane Darreichungsform lag bei 0,8. Der Median für T_{max} betrug 3 Tage nach der wöchentlichen Gabe von RoActemra und 4,5 Tage nach der Gabe von RoActemra alle 2 Wochen.

Verteilung

Bei Patienten mit RZA lag das zentrale Verteilungsvolumen bei 4,09 l und das periphere Verteilungsvolumen bei 3,37 l, woraus ein Verteilungsvolumen von 7,46 l im Steady State resultiert.

Elimination

Die Gesamt-Clearance von RoActemra war konzentrationsabhängig und entspricht der Summe der linearen und der nicht linearen Clearance. Die lineare Clearance wurde als Parameter in der Analyse zur Populationspharmakokinetik geschätzt und lag bei RZA-Patienten bei 6,7 ml/h.

Bei RZA-Patienten schwankte die effektive $t_{1/2}$ von RoActemra im Steady State zwischen 18,3 und 18,9 Tagen bei einer Dosierung von 162 mg wöchentlich sowie zwischen 4,2 und 7,9 Tagen bei einer Dosierung von 162 mg alle 2 Wochen. Bei hohen Serumkonzentrationen wird die Gesamt-Clearance von RoActemra von der linearen Clearance dominiert, und aus den Schätzungen der Populationsparameter wurde eine effektive $t_{1/2}$ von etwa 32 Tagen abgeleitet.

Spezielle Populationen

Nierenfunktionsstörungen: Es wurden keine Studien zur Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von RoActemra durchgeführt. In der Analyse zur Populationspharmakokinetik hatten die meisten Patienten in den RA- und RZA-Studien eine normale Nierenfunktion oder eine leichte Nierenfunktionsstörung. Eine leichte Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance basierend auf der Cockcroft-Gault-Formel) hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von RoActemra.

Etwa ein Drittel der Patienten in der RZA-Studie hatte zu Studienbeginn eine mäßige Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance von 30 ml/min bis 59 ml/min). Bei diesen Patienten wurde kein Einfluss auf die RoActemra Exposition festgestellt.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörungen: Es wurden keine Studien zur Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von RoActemra durchgeführt.

Alter, Geschlecht und ethnische Abstammung: Analysen zur Populationspharmakokinetik bei Patienten mit RA und RZA zeigten, dass Alter, Geschlecht und ethnische Abstammung die Pharmakokinetik von RoActemra nicht beeinflussen.

Ergebnisse der populationspharmakokinetischen Analyse bei Patienten mit sJIA und pJIA bestätigten, dass die Körpergröße die einzige Kovariate ist, die eine nennenswerte Wirkung auf die Pharmakokinetik von RoActemra hat, einschließlich der Elimination und Resorption, sodass eine körperlängensabhängige Dosierung in Betracht gezogen werden sollte (siehe Tabellen 8 und 9).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt, da mit monoklonalen IgG1-Antikörpern kein intrinsisches karzinogenes Potenzial in Verbindung gebracht wird.

Die verfügbaren präklinischen Daten zeigen die Wirkung von IL-6 auf die maligne Progression und die Apoptoseresistenz gegen verschiedene Krebsarten. Diese Daten deuten nicht auf ein relevantes Risiko für die Krebsentstehung und Progression unter einer Therapie mit RoActemra hin. Außerdem wurden in einer Studie zur Langzeittoxizität über 6 Monate bei Cynomolgus-Affen oder bei Mäusen mit IL-6-Mangel keine proliferativen Läsionen beobachtet.

Verfügbare präklinische Daten weisen nicht auf eine Auswirkung einer Behandlung mit RoActemra auf die Fruchtbarkeit hin. In einer Langzeit-Toxizitätsstudie bei Cynomolgus-Affen wurde keine Auswirkung auf die endokrine Aktivität und die Organe des Reproduktionssystems beobachtet, und die Reproduktionsaktivität IL-6-defizienter Mäuse war nicht beeinträchtigt. Wenn Cynomolgus-Affen RoActemra während der frühen Trächtigkeit verabreicht wurde, wurde keine direkte oder indirekte schädigende Auswirkung auf die Trächtigkeit oder die embryonale/fetale Entwicklung beobachtet. Unter hoher systemischer Exposition (> 100 x Dosierung beim Menschen) wurde in der 50-mg/kg/Tag-Hochdosisgruppe, verglichen mit Placebo oder anderen Niedrigdosisgruppen, jedoch eine leichte Erhöhung der Fehlgeburten/embryofetalen Todesfälle beobachtet. Auch wenn IL-6 kein entscheidendes Zytokin für das fetale Wachstum oder die immunologische Kontrolle der maternal-fetalen Schnittstelle zu sein scheint, kann ein Zusammenhang dieser Ergebnisse mit RoActemra nicht ausgeschlossen werden.

Die Behandlung mit einem murinen Analogon löste bei juvenilen Mäusen keine Toxizität aus. Insbesondere ergab sich keine Beeinträchtigung des Knochenwachstums, der Immunfunktion und der Geschlechtsreife.

Bei Cynomolgus-Affen deutet das nicht-klinische Sicherheitsprofil von RoActemra nicht auf einen Unterschied zwischen der intravenösen und der subkutanen Art der Anwendung hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Histidin
L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat
L-Arginin/L-Argininhydrochlorid
L-Methionin
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann der Fertigpen bis zu 2 Wochen bei maximal 30 °C aufbewahrt werden.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,9 ml Lösung in einer Fertigspritze (Glasart I) mit fester Nadel mit 162 mg RoActemra, eingebaut in einen Fertigpen. Die Spritze wird mit einem festen Nadelschutz (Elastomerdichtung mit Polypropylenhülle) und einem Kolbenstopper (Butylgummi mit Fluoresin überzogen) verschlossen.

Packungsgrößen mit 4 Fertigpens und Bündelpackungen mit 12 (3 Packungen mit je 4) Fertigpens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

RoActemra wird in einem Fertigpen zur einmaligen Anwendung abgegeben. Nachdem der Fertigpen aus dem Kühlschrank entnommen wurde, soll er 45 Minuten zur Erwärmung bei Raumtemperatur (18 °C bis 28 °C) liegen, bevor RoActemra injiziert wird. Der Fertigpen darf nicht geschüttelt werden. Nachdem die Schutzkappe entfernt wurde, muss die Injektion innerhalb von 3 Minuten erfolgen, um zu verhindern, dass das Arzneimittel austrocknet und die Nadel verstopft. Wenn der Fertigpen nicht innerhalb von 3 Minuten nach Entfernen der Kappe verwendet wird, müssen Sie ihn in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen und einen neuen Fertigpen verwenden.

Wenn sich nach dem Drücken des Auslöseknopfes der lilafarbene Indikator nicht bewegt, müssen Sie den Fertigpen in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen. **Versuchen Sie nicht**, den Fertigpen erneut zu verwenden. Wiederholen Sie die Injektion nicht mit einem anderen Fertigpen. Fragen Sie das medizinische Fachpersonal um Rat.

Nicht verwenden, wenn das Arzneimittel trüb ist oder Partikel enthält, eine andere Farbe als farblos oder schwach gelb hat oder ein Teil des Fertigpens beschädigt aussieht.

Eine vollständige Anleitung zur Anwendung von RoActemra in einem Fertigpen ist in der Packungsbeilage enthalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/492/009

EU/1/08/492/010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Januar 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
USA

Genentech Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056
USA

Samsung Biologics Co Ltd
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, 21987
Republik Korea

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
16-3 Kiyohara-Kogyodanchi
Utsunomiya City, Tochigi Pref., 321-3231
Japan

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.
Bioproduction Operations Singapore
8 Tuas Bay Lane
Singapore 636986
Singapur

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss für die therapeutischen Indikationen RA, sJIA, pJIA und RZA ein Paket mit Trainingsmaterialien zur Verfügung stellen, dessen Zielgruppe alle Ärzte sind, die RoActemra voraussichtlich verschreiben/anwenden werden, und das die folgenden Komponenten enthält:

- Informationspaket für Ärzte
- Informationspaket für medizinisches Personal
- Informationspaket für Patienten

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor Versand der Trainingsmaterialien den Inhalt und das Format der Trainingsmaterialien, zusammen mit einem Kommunikationsplan (mit Angaben zur Art der Verteilung), mit der zuständigen nationalen Behörde absprechen.

Das Informationspaket für Ärzte sollte folgende Elemente enthalten:

- Verweis auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (z. B. Link auf die EMA Webseite)
- Dosierungsanleitung (bei Patienten mit RA, sJIA oder pJIA), Vorbereitung der Infusion und Infusionsgeschwindigkeit
- Risiko schwerwiegender Infektionen
 - Das Arzneimittel darf nicht an Patienten mit aktiver oder vermuteter Infektion verabreicht werden.
 - Das Arzneimittel kann Anzeichen und Symptome akuter Infektionen abschwächen und so die Diagnose verzögern.
- Risiko von Hepatotoxizität
 - Vorsicht ist geboten, wenn der Beginn einer Behandlung mit Tocilizumab bei Patienten mit ALAT oder ASAT oberhalb des 1,5-fachen des Normalwertes in Betracht gezogen wird. Bei Patienten mit erhöhter ALAT oder ASAT oberhalb des 5-fachen Normalwertes (ULN) ist von einer Behandlung abzuraten.
 - Bei RA, RZA, pJIA und sJIA sollten ALAT/ASAT in den ersten 6 Monaten der Behandlung alle vier bis acht Wochen und anschließend alle 12 Wochen überwacht werden. Die empfohlenen Dosisanpassungen, einschließlich Absetzen von Tocilizumab, auf Basis der Transaminasenwerte entsprechend Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der

Merkmale des Arzneimittels.

- Risiko gastrointestinaler Perforationen, vor allem bei Patienten mit Divertikulitis oder intestinalen Geschwüren in der Anamnese
- Angaben zur Meldung von schwerwiegenden Arzneimittelnebenwirkungen
- Das Informationspaket für Patienten (das dem Patienten vom Arzt überreicht werden muss)
- Anleitung zur Diagnose eines Makrophagenaktivierungssyndroms bei Patienten mit sJIA
- Empfehlungen für eine Unterbrechung der Anwendung bei Patienten mit sJIA und pJIA

Das Informationspaket für medizinisches Personal sollte folgende Elemente enthalten:

- Vermeidung medizinischer Fehler und injektionsbedingter/infusionsbedingter Reaktionen
 - Vorbereitung der Injektion/ Infusion
 - Infusionsgeschwindigkeit
- Überwachung der Patienten auf injektionsbedingte/infusionsbedingte Reaktionen
- Angaben zur Meldung von schwerwiegenden Nebenwirkungen

Das Informationspaket für Patienten sollte folgende Elemente enthalten:

- Packungsbeilage (mit Anleitung zur subkutanen Anwendung) (z.B. Link zur Webseite der EMA)
 - Patientenpass
- um das Risiko aufzuzeigen, dass RoActemra das Risiko erhöht, Infektionen zu bekommen, die schwerwiegend werden können, wenn sie nicht behandelt werden. Außerdem können frühere Infektionen wieder auftreten.
- um das Risiko aufzuzeigen, dass Patienten, die RoActemra anwenden, Komplikationen einer Divertikulitis entwickeln können, die schwerwiegend werden können, wenn sie nicht behandelt werden.
- um das Risiko aufzuzeigen, dass Patienten, die RoActemra anwenden, schwerwiegende Leberschäden entwickeln können. Leberfunktionstests der Patienten werden überwacht. Patienten sollen ihren Arzt umgehend informieren, wenn sie Anzeichen und Symptome einer Lebertoxizität einschließlich Müdigkeit, Bauchschmerzen und Gelbsucht bemerken.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RoActemra 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tocilizumab

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 80 mg Tocilizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Polysorbat 80, Sucrose, Dinatriumhydrogenphosphat 12 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
80 mg/4 ml
1 Durchstechflasche zu 4 ml
4 Durchstechflaschen zu 4 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Infusion nach Verdünnung
Das verdünnte Arzneimittel sollte sofort angewendet werden
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern
Nicht einfrieren
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/492/001
EU/1/08/492/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF <DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RoActemra 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tocilizumab

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 200 mg Tocilizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Polysorbat 80, Sucrose, Dinatriumhydrogenphosphat 12 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
200 mg/10 ml
1 Durchstechflasche zu 10 ml
4 Durchstechflaschen zu 10 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Infusion nach Verdünnung
Das verdünnte Arzneimittel sollte sofort angewendet werden
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern
Nicht einfrieren
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/492/003
EU/1/08/492/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RoActemra 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tocilizumab

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 400 mg Tocilizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Polysorbat 80, Sucrose, Dinatriumhydrogenphosphat 12 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
400 mg/20 ml
1 Durchstechflasche zu 20 ml
4 Durchstechflaschen zu 20 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Infusion nach Verdünnung
Das verdünnte Arzneimittel sollte sofort angewendet werden
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern
Nicht einfrieren
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/492/005
EU/1/08/492/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FERTIGSPRITZE FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RoActemra 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Tocilizumab

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 162 mg Tocilizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

L-Histidin, L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, L-Arginin/L-Argininhydrochlorid, L-Methionin, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

4 Fertigspritzen

162 mg/0,9 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Die Fertigspritze vor der Anwendung 25 bis 30 Minuten außerhalb der Faltschachtel bei Raumtemperatur aufbewahren

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann die Fertigspritze bis zu 2 Wochen bei maximal 30 °C aufbewahrt werden

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/492/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

roactemra 162 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FERTIGSPRITZE FALTSCHACHTEL (MIT BLUEBOX) – BÜNDELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RoActemra 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Tocilizumab

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 162 mg Tocilizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

L-Histidin, L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, L-Arginin/L-Argininhydrochlorid, L-Methionin, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Bündelpackung: 12 (3 Packungen mit 4) Fertigspritzen

162 mg/0,9 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Die Fertigspritze vor der Anwendung 25 bis 30 Minuten außerhalb der Faltschachtel bei Raumtemperatur aufbewahren

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann die Fertigspritze bis zu 2 Wochen bei maximal 30 °C aufbewahrt werden

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/492/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

roactemra 162 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FERTIGSPRITZE FALTSCHACHTEL (OHNE BLUEBOX) - BÜNDELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RoActemra 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Tocilizumab

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 162 mg Tocilizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

L-Histidin, L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, L-Arginin/L-Argininhydrochlorid, L-Methionin, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

4 Fertigspritzen. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig

162 mg/0,9 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Die Fertigspritze vor der Anwendung 25 bis 30 Minuten außerhalb der Faltschachtel bei Raumtemperatur aufbewahren

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann die Fertigspritze bis zu 2 Wochen bei maximal 30 °C aufbewahrt werden

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/492/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

roactemra 162 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FERTIGPEN FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RoActemra 162 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Tocilizumab

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigpen enthält 162 mg Tocilizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

L-Histidin, L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, L-Arginin/L-Argininhydrochlorid, L-Methionin, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einem Fertigpen, ACTPen®

4 Fertigpens

162 mg/0,9 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Den Fertigpen vor Anwendung mindestens 45 Minuten außerhalb der Faltschachtel bei Raumtemperatur aufbewahren

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann der Fertigen bis zu 2 Wochen bei maximal 30 °C aufbewahrt werden

Die Fertigen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/492/009

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

roactemra 162 mg Pen

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FERTIGPEN FALTSCHACHTEL (MIT BLUEBOX) – BÜNDELPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RoActemra 162 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Tocilizumab

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigpen enthält 162 mg Tocilizumab

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

L-Histidin, L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, L-Arginin/L-Argininhydrochlorid, L-Methionin, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einem Fertigpen, ACTPen®
Bündelpackung: 12 (3 Packungen mit 4) Fertigpens.
162 mg/0,9 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Den Fertigpen vor Anwendung mindestens 45 Minuten außerhalb der Faltschachtel bei Raumtemperatur aufbewahren

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann der Fertigtigen bis zu 2 Wochen bei maximal 30 °C aufbewahrt werden

Die Fertigtigen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/492/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

roactemra 162 mg Pen

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FERTIGPEN FALTSCHACHTEL (OHNE BLUEBOX) – BÜNDELPACKUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RoActemra 162 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Tocilizumab

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigpen enthält 162 mg Tocilizumab

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

L-Histidin, L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, L-Arginin/L-Argininhydrochlorid, L-Methionin, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einem Fertigpen, ACTPen®

4 Fertigpens. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig

162 mg/0,9 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Den Fertigpen vor Anwendung mindestens 45 Minuten außerhalb der Faltschachtel bei Raumtemperatur aufbewahren

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann der Fertigtigen bis zu 2 Wochen bei maximal 30 °C aufbewahrt werden

Die Fertigtigen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/492/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

roactemra 162 mg Pen

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

RoActemra 20 mg/ml steriles Konzentrat
Tocilizumab
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur i.v.-Infusion

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

80 mg/4 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

RoActemra 20 mg/ml steriles Konzentrat
Tocilizumab
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur i.v.-Infusion

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

200 mg/10 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

RoActemra 20 mg/ml steriles Konzentrat
Tocilizumab
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur i.v.-Infusion

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

400 mg/20 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

RoActemra 162 mg Injektion
Tocilizumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

162 mg/0,9 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

RoActemra 162 mg Injektion
Tocilizumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

162 mg/0,9 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

RoActemra 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Tocilizumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Zusätzlich zu dieser Gebrauchsinformation werden Sie einen **Patientenpass** erhalten, der wichtige Sicherheitsinformationen enthält, über die Sie vor und während Ihrer Behandlung mit RoActemra Bescheid wissen müssen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist RoActemra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen RoActemra verabreicht wird?
3. Wie wird RoActemra verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist RoActemra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist RoActemra und wofür wird es angewendet?

RoActemra enthält den Wirkstoff Tocilizumab, ein Protein, welches aus bestimmten Immunzellen gewonnen wird (ein monoklonaler Antikörper), das die Wirkung eines bestimmten Proteins (Zytokin), das Interleukin-6 genannt wird, blockiert. Dieses Protein spielt bei Entzündungsvorgängen im Körper eine Rolle und durch seine Blockade kann die Entzündung in Ihrem Körper verringert werden.

RoActemra hilft, die Beschwerden, wie Schmerzen und Schwellungen Ihrer Gelenke, zu verringern und kann auch Ihre Leistungsfähigkeit in Hinblick auf Ihre täglichen Aufgaben verbessern.

RoActemra verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke und verbessert Ihre Fähigkeit, die normalen täglichen Tätigkeiten auszuführen.

- **RoActemra wird angewendet, um erwachsene Patienten** mit mäßiger bis schwerer aktiver *rheumatoider Arthritis (RA)*, einer Autoimmunerkrankung, zu behandeln, wenn vorangegangene Behandlungen nicht gut genug gewirkt haben. RoActemra wird normalerweise zusammen mit Methotrexat angewendet. Wenn Ihr Arzt jedoch feststellt, dass Methotrexat nicht für Sie geeignet ist, kann er Ihnen auch nur RoActemra allein geben.
- RoActemra kann bei Erwachsenen auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

- **RoActemra wird zur Behandlung von Kindern mit sJIA angewendet.** RoActemra wird bei Kindern im Alter von 2 Jahren und älter angewendet, die an **aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA)** leiden, einer entzündlichen Erkrankung, die zu Schmerzen und Schwellungen in einem oder mehreren Gelenken, sowie Fieber und Ausschlag führt. RoActemra wird zur Verbesserung der Symptome einer sJIA angewendet und kann in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden.
- **RoActemra wird zur Behandlung von Kindern mit pJIA angewendet.** RoActemra wird bei Kindern im Alter von 2 Jahren und älter mit aktiver **polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA)** angewendet, einer entzündlichen Erkrankung, die zu Schmerzen und Schwellungen in einem oder mehreren Gelenken führt. RoActemra wird zur Verbesserung der Symptome einer pJIA angewendet und kann in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden.
- **RoActemra wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern** im Alter von 2 Jahren und älter mit schwerem oder lebensbedrohlichem **Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)** angewendet. Das ist eine Nebenwirkung bei Patienten, die mit chimären Antigenrezeptor (CAR) T-Zell-Therapien behandelt werden, die zur Behandlung verschiedener Arten von Krebs angewendet werden.
- **RoActemra wird zur Behandlung von Erwachsenen** mit Coronavirus-Erkrankung (COVID-19) angewendet, die systemische Corticosteroide erhalten und zusätzlichen Sauerstoff oder eine maschinelle Beatmung benötigen.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen RoActemra verabreicht wird?

RoActemra darf Ihnen nicht verabreicht werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Tocilizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine aktive, schwere Infektion haben.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie den Arzt oder das medizinische Fachpersonal, das Ihnen die Infusion verabreicht.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen RoActemra verabreicht wird,

- wenn Sie während oder nach der Infusion **allergische Reaktionen** wie Engegefühl in der Brust, Atemgeräusche, starken Schwindel oder Benommenheit, Schwellung der Lippen oder Hautausschlag bemerken, **teilen Sie dies sofort Ihrem Arzt mit.**
- wenn Sie, seit Kurzem oder seit Langem, irgendeine Art von **Infektion** haben oder wenn Sie oft Infektionen bekommen. **Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit,** wenn Sie sich nicht wohl fühlen. RoActemra kann die Fähigkeit Ihres Körpers gegen Infektionen vorzugehen vermindern und kann eine bestehende Infektion verschlimmern oder die Wahrscheinlichkeit eine neue Infektion zu bekommen erhöhen.
- wenn Sie eine **Tuberkulose** hatten. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose untersuchen, bevor er die Behandlung mit RoActemra beginnt. Wenn während oder nach der Behandlung Symptome einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder andere Infektionen auftreten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

- wenn Sie **Magen-** bzw. **Darmgeschwüre** oder **Divertikulitis** hatten. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Symptome sind z. B. Magen- bzw. Bauchschmerzen und ungeklärte Veränderungen bei der Verdauung mit Fieber.
- wenn Sie eine **Lebererkrankung** haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Bevor Sie RoActemra anwenden, wird Ihr Arzt möglicherweise eine Blutuntersuchung durchführen, um Ihre Leberfunktion zu messen.
- **wenn ein Patient vor Kurzem geimpft wurde** (gilt für Erwachsene und Kinder), oder eine Impfung geplant ist. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Alle Patienten, insbesondere Kinder, sollten alle notwendigen Impfungen erhalten, bevor eine Behandlung mit RoActemra begonnen wird, es sei denn eine Notfallbehandlung ist erforderlich. Während Sie RoActemra erhalten, sollten bestimmte Impfstoffe nicht verwendet werden.
- wenn Sie **Krebs** haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt muss dann entscheiden, ob Sie RoActemra dennoch erhalten können.
- wenn Sie **Herz-/Kreislauf-Risikofaktoren**, wie Bluthochdruck und erhöhte Cholesterinwerte haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Diese Faktoren müssen überwacht werden, während Sie RoActemra erhalten.
- wenn Sie eine mäßige bis schwere **Nierenfunktionsstörung** haben, wird Sie Ihr Arzt kontrollieren.
- wenn Sie **an anhaltenden Kopfschmerzen** leiden.

Ihr Arzt wird, bevor Sie RoActemra erhalten und während Ihrer Behandlung, Bluttests machen, um herauszufinden, ob Sie eine niedrige Anzahl weißer Blutzellen und Blutplättchen oder hohe Leberenzymwerte haben.

Kinder und Jugendliche

RoActemra wird nicht für die Behandlung von Kindern unter 2 Jahren empfohlen.

Wenn ein Kind in der Vergangenheit schon einmal ein **Makrophagenaktivierungssyndrom** (Aktivierung und unkontrollierte Vermehrung bestimmter Blutzellen) hatte, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit. Ihr Arzt muss dann entscheiden, ob es RoActemra trotzdem erhalten kann.

Anwendung von RoActemra zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden (oder Ihr Kind, wenn Ihr Kind der Patient ist) oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben. Dies betrifft auch Arzneimittel, die Sie ohne Verschreibung erhalten haben. RoActemra kann die Art der Wirkung einiger Arzneimittel beeinträchtigen und möglicherweise muss deren Dosierung angepasst werden. Wenn Sie Arzneimittel anwenden, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten, **teilen Sie dies Ihrem Arzt mit:**

- Methylprednisolon, Dexamethason, die zur Verringerung von Entzündungen angewendet werden
- Simvastatin oder Atorvastatin, die angewendet werden, um die **Cholesterinwerte** zu senken
- Calciumkanalblocker (z. B. Amlodipin), das angewendet wird, um **Bluthochdruck** zu behandeln
- Theophyllin, das angewendet wird, um **Asthma** zu behandeln
- Warfarin oder Phenprocoumon, die als **Blutverdünner** angewendet werden
- Phenytoin, das angewendet wird, um **Krämpfe** zu behandeln
- Ciclosporin, das angewendet wird, um Ihr **Immunsystem** während Organtransplantationen zu **unterdrücken**
- Benzodiazepine (z. B. Temazepam), das angewendet wird, um **Angstzustände zu lindern**.

Aufgrund fehlender klinischer Erfahrung wird nicht empfohlen, RoActemra zusammen mit anderen biologischen Arzneimitteln zur Behandlung der RA, sJIA oder pJIA anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

RoActemra sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn es ist eindeutig erforderlich. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und während 3 Monaten danach eine wirksame Schwangerschaftsverhütung durchführen.

Stillen Sie ab, wenn Sie RoActemra erhalten sollen und sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Warten Sie nach Ihrer letzten Behandlung mindestens drei Monate ab, bevor Sie mit dem Stillen beginnen. Es ist nicht bekannt, ob RoActemra in die Muttermilch übergeht.

Die bisher verfügbaren Daten geben keinen Hinweis auf eine Wirkung dieser Behandlung auf die Fertilität.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann Schwindel verursachen. Wenn Sie Schwindel verspüren, dann sollten Sie nicht fahren oder Maschinen bedienen.

RoActemra enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 26,55 mg Natrium pro maximaler Dosis von 1.200 mg. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen. Dosierungen von weniger als 1.025 mg dieses Arzneimittels enthalten jedoch weniger als 23 mg Natrium, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird RoActemra verabreicht?

Dieses Arzneimittel unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung durch Ihren Arzt.

RoActemra wird Ihnen **von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal über einen Tropf in die Vene verabreicht**. Diese werden die Lösung verdünnen, die intravenöse Infusion anlegen und Sie während und nach der Behandlung überwachen.

Erwachsene Patienten mit RA

Die normale Dosis von RoActemra ist 8 mg pro kg Körpergewicht. Abhängig von Ihrem Ansprechen kann Ihr Arzt die Dosis auf 4 mg/kg herabsetzen und dann, falls angemessen, wieder auf 8 mg/kg erhöhen.

Erwachsenen Patienten wird RoActemra einmal alle 4 Wochen, während einer Stunde, über einen Tropf in die Vene (intravenöse Infusion) verabreicht.

Kinder mit sJIA (2 Jahre und älter)

Die normale Dosis von RoActemra ist vom Gewicht abhängig.

- Wenn das Kind weniger als 30 kg wiegt: die Dosis beträgt **12 mg pro Kilogramm Körpergewicht**
- Wenn das Kind 30 kg oder mehr wiegt: die Dosis beträgt **8 mg pro Kilogramm Körpergewicht**

Die Dosis wird vor jeder Verabreichung anhand des Körpergewichts des Kindes berechnet.

Kindern mit sJIA wird RoActemra einmal alle 2 Wochen, während einer Stunde, über einen Tropf in die Vene (intravenöse Infusion) verabreicht.

Kinder mit pJIA (2 Jahre und älter)

Die normale Dosis von RoActemra ist vom Gewicht abhängig.

- Wenn das Kind weniger als 30 kg wiegt: die Dosis beträgt **10 mg pro Kilogramm Körpergewicht**
- Wenn das Kind 30 kg oder mehr wiegt: die Dosis beträgt **8 mg pro Kilogramm Körpergewicht**

Die Dosis wird vor jeder Verabreichung anhand des Körpergewichts des Kindes berechnet.

Kindern mit pJIA wird RoActemra einmal alle 4 Wochen, während einer Stunde, über einen Tropf in die Vene (intravenöse Infusion) verabreicht.

Patienten mit CRS

Die normale Dosis von RoActemra beträgt **8 mg pro Kilogramm Körpergewicht, wenn Sie 30 kg oder mehr wiegen**. Die Dosis beträgt **12 mg pro Kilogramm Körpergewicht, wenn Sie weniger als 30 kg wiegen**.

Patienten mit COVID-19

Die normale Dosis von RoActemra beträgt **8 mg pro Kilogramm Körpergewicht**. Eine zweite Dosis kann erforderlich sein.

RoActemra kann alleine oder zusammen mit Corticosteroiden verabreicht werden.

Wenn Sie eine größere Menge von RoActemra erhalten haben, als Sie sollten

Da Ihnen RoActemra von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass man Ihnen zu viel geben wird. Sollten Sie jedoch beunruhigt sein, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie eine Dosis von RoActemra verpassen

Da Ihnen RoActemra von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass eine Anwendung vergessen wird. Sollten Sie jedoch beunruhigt sein, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Wenn Sie die Anwendung von RoActemra abbrechen

Sie sollten die Anwendung von RoActemra nicht abbrechen, ohne vorher mit Ihrem Arzt darüber gesprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Nebenwirkungen können bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von RoActemra auftreten.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen: Informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Diese sind häufig: sie können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten

Allergische Reaktionen während oder nach der Infusion:

- Schwierigkeiten beim Atmen, Engegefühl in der Brust oder Benommenheit
- Hautausschlag, Juckreiz, Quaddeln, Schwellung der Lippen, Zunge oder des Gesichts

Wenn Sie eine dieser Reaktionen bemerken, informieren Sie **sofort** Ihren Arzt.

Anzeichen schwerwiegender Infektionen:

- Fieber und Schüttelfrost
- Blasen im Mund oder auf der Haut
- Magen- bzw. Bauchschmerzen.

Anzeichen und Symptome von Lebertoxizität:

Können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten

- Müdigkeit
- Bauchschmerzen
- Gelbsucht (gelbe Verfärbung der Haut oder der Augen).

Wenn Sie eine dieser Reaktionen bemerken, informieren Sie **so schnell wie möglich** Ihren Arzt.

Sehr häufige Nebenwirkungen:

Können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten

- Infektionen der oberen Atemwege mit typischen Beschwerden wie Husten, verstopfte Nase, laufende Nase, Halsschmerzen und Kopfschmerzen
- hohe Blutfettwerte (Cholesterinwerte).

Häufige Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten

- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Gürtelrose (Herpes zoster)
- Fieberblasen (oralen Herpes simplex), Blasen
- Hautinfektionen (Zellulitis), manchmal mit Fieber und Schüttelfrost
- Hautausschlag und Juckreiz, Quaddeln
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen)
- Infektionen der Augen (Konjunktivitis)
- Kopfschmerzen, Schwindel, Bluthochdruck
- Geschwüre im Mund, Magen- bzw. Bauchschmerzen
- Flüssigkeitsansammlung (Ödem) der Unterschenkel, Gewichtszunahme
- Husten, Kurzatmigkeit
- niedrige Anzahl der weißen Blutkörperchen, die bei Blutuntersuchungen festgestellt wird (Neutropenie, Leukopenie)
- abnormale Leberfunktionstests (erhöhte Transaminasenwerte)
- erhöhte Bilirubinwerte bei Blutuntersuchungen
- niedrige Fibrinogenspiegel im Blut (ein Protein, das an der Blutgerinnung beteiligt ist).

Gelegentliche Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten

- Divertikulitis (Fieber, Übelkeit, Durchfall, Verstopfung, Magen- bzw. Bauchschmerzen)
- rote, geschwollene (entzündete) Flächen im Mund
- hohe Blutfettwerte (Triglyzeride)
- Magengeschwür
- Nierensteine
- Schilddrüsenunterfunktion.

Seltene Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten

- Stevens-Johnson-Syndrom (Hautausschlag, welcher zu schwerer Blasenbildung und Abschälung der Haut führen kann)
- Tödliche allergische Reaktionen (Anaphylaxie [tödlich])
- Entzündung der Leber (Hepatitis), Gelbsucht.

Sehr seltene Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 10.000 Behandelten auftreten

- Niedrige Werte der weißen Blutkörperchen, der roten Blutkörperchen und der Thrombozyten in Bluttests
- Leberversagen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Kinder mit sJIA

Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei Patienten mit sJIA vergleichbar mit denen bei Erwachsenen mit RA. Einige Nebenwirkungen traten häufiger auf: entzündete Nase und Hals, Durchfall, niedrigere Anzahl der weißen Blutkörperchen und Erhöhung der Leberenzyme.

Kinder mit pJIA

Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei Patienten mit pJIA vergleichbar mit denen bei Erwachsenen mit RA. Einige Nebenwirkungen traten häufiger auf: entzündete Nase und Hals, Kopfschmerzen, Übelkeit und niedrigere Anzahl der weißen Blutkörperchen.

5. Wie ist RoActemra aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was RoActemra enthält

- Der Wirkstoff ist: Tocilizumab
 - Jede 4-ml-Durchstechflasche enthält 80 mg Tocilizumab (20 mg/ml).
 - Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 200 mg Tocilizumab (20 mg/ml).
 - Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 400 mg Tocilizumab (20 mg/ml).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Sucrose, Polysorbat 80, Dinatriumhydrogenphosphat 12 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat und Wasser für Injektionszwecke.

Wie RoActemra aussieht und Inhalt der Packung

RoActemra ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Das Konzentrat ist eine klare bis opaleszente, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit.

RoActemra wird in Durchstechflaschen mit 4 ml, 10 ml und 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung gestellt. Packungsgrößen mit 1 und 4 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140
oder
Chugai Pharma Germany GmbH
Tel: +49 (0) 69 663000 0

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00
ou
Chugai Pharma France
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000
or
Chugai Pharma UK Ltd
Tel: +44 (0) 208 987 5600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Verdünnung vor der Anwendung

Parenteral zu verabreichende Arzneimittel müssen vor der Anwendung optisch auf Partikel oder Verfärbung untersucht werden. Nur Lösungen, die klar bis opaleszent, farblos bis blassgelb und frei von sichtbaren Partikeln sind, dürfen verdünnt werden. Für die Zubereitung von RoActemra sind eine sterile Nadel und Spritze zu verwenden.

Erwachsene Patienten mit RA, COVID-19 oder CRS (≥ 30 kg)

Entnehmen Sie aus dem 100-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von RoActemra, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge RoActemra Konzentrat (**0,4 ml/kg**) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 100-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 100 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Patienten mit sJIA, pJIA oder CRS ≥ 30 kg

Entnehmen Sie aus dem 100-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von RoActemra, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge RoActemra Konzentrat (**0,4 ml/kg**) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 100-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 100 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Patienten mit sJIA oder CRS < 30 kg

Entnehmen Sie aus dem 50-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von RoActemra, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge RoActemra Konzentrat (**0,6 ml/kg**) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 50-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 50 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Patienten mit pJIA < 30 kg

Entnehmen Sie aus dem 50-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von RoActemra, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge RoActemra Konzentrat (**0,5 ml/kg**) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 50-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 50 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

RoActemra ist nur für einen einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

RoActemra 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Tocilizumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Zusätzlich zu dieser Gebrauchsinformation werden Sie einen **Patientenpass** erhalten, der wichtige Sicherheitsinformationen enthält, über die Sie vor und während Ihrer Behandlung mit RoActemra Bescheid wissen müssen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist RoActemra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von RoActemra beachten?
3. Wie ist RoActemra anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist RoActemra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist RoActemra und wofür wird es angewendet?

RoActemra enthält den Wirkstoff Tocilizumab, ein Protein, welches aus bestimmten Immunzellen gewonnen wird (ein monoklonaler Antikörper), das die Wirkung eines bestimmten Proteins (Zytokin), das Interleukin-6 genannt wird, blockiert. Dieses Protein spielt bei Entzündungsvorgängen im Körper eine Rolle und durch seine Blockade kann die Entzündung in Ihrem Körper verringert werden. RoActemra wird angewendet zur Behandlung von:

- **Erwachsenen mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA)**, einer Autoimmunerkrankung, wenn vorangegangene Behandlungen nicht gut genug gewirkt haben.
- **Erwachsenen mit schwerer aktiver und fortschreitender (progressiver) rheumatoider Arthritis (RA)**, die keine vorherige Methotrexat-Behandlung erhalten haben.

RoActemra hilft, die RA-Beschwerden, wie Schmerzen und Schwellungen Ihrer Gelenke, zu verringern und kann auch Ihre Leistungsfähigkeit in Hinblick auf Ihre täglichen Aufgaben verbessern. RoActemra verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke und verbessert Ihre Fähigkeit, die normalen täglichen Tätigkeiten auszuführen.

RoActemra wird normalerweise zusammen mit Methotrexat, einem anderen Arzneimittel gegen RA, angewendet. Wenn Ihr Arzt jedoch feststellt, dass Methotrexat nicht für Sie geeignet ist, kann er Ihnen auch nur RoActemra allein geben.

- **Erwachsenen mit einer Erkrankung der Arterien namens Riesenzellarteriitis (RZA).** Diese Erkrankung entsteht durch eine Entzündung der großen Körperarterien, insbesondere der Arterien, die Kopf und Hals mit Blut versorgen. Zu den Symptomen gehören Kopfschmerzen, Ermüdung und Kieferschmerzen. Mögliche Auswirkungen sind Schlaganfall und Erblindung.

RoActemra kann die Schmerzen und das Anschwellen der Arterien und Venen in Kopf, Hals und Armen verringern.

RZA wird oft mit Medikamenten behandelt, die zu den sogenannten Steroiden gehören. Sie sind meistens wirksam, können aber Nebenwirkungen haben, wenn sie über lange Zeit in hohen Dosierungen angewendet werden. Eine Reduzierung der Steroid-Dosis kann ebenfalls zu einem Schub der RZA führen. Wenn man zusätzlich RoActemra anwendet, können die Steroide für eine kürzere Zeit eingesetzt und die RZA trotzdem kontrolliert werden.

- **Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Jahr und älter mit aktiver *systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA)*,** einer entzündlichen Erkrankung, die zu Schmerzen und Schwellungen in einem oder mehreren Gelenken, sowie Fieber und Ausschlag führt.

RoActemra wird zur Verbesserung der Symptome einer sJIA angewendet und kann in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden.

- **Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren und älter mit aktiver *polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA)*.** Das ist eine entzündliche Erkrankung, die zu Schmerzen und Schwellungen in einem oder mehreren Gelenken führt.

RoActemra wird zur Verbesserung der Symptome einer pJIA angewendet. Es kann in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von RoActemra beachten?

RoActemra darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie oder der minderjährige Patient, den Sie betreuen, allergisch gegen Tocilizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie oder der minderjährige Patient, den Sie betreuen, eine aktive, schwere Infektion haben.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie einen Arzt. Wenden Sie RoActemra nicht an.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen RoActemra verabreicht wird,

- wenn Sie während oder nach der Injektion **allergische Reaktionen** wie Engegefühl in der Brust, Atemgeräusche, starken Schwindel oder Benommenheit, Schwellung von Lippen, Zunge, Gesicht oder Juckreiz, Quaddeln oder Hautausschlag bemerken, **teilen Sie dies sofort Ihrem Arzt mit.**
- wenn Sie nach der Anwendung von RoActemra Symptome einer allergischen Reaktion hatten, wenden Sie die nächste Dosis nicht an, bevor Sie Ihren Arzt informiert haben UND dieser Ihnen gesagt hat, dass Sie die nächste Dosis anwenden können.

- wenn Sie, seit Kurzem oder seit Langem, irgendeine Art von **Infektion** haben oder wenn Sie oft Infektionen bekommen. **Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit**, wenn Sie sich nicht wohl fühlen. RoActemra kann die Fähigkeit Ihres Körpers gegen Infektionen vorzugehen vermindern und kann eine bestehende Infektion verschlimmern oder die Wahrscheinlichkeit eine neue Infektion zu bekommen erhöhen.
- wenn Sie eine **Tuberkulose** hatten. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose untersuchen, bevor er die Behandlung mit RoActemra beginnt. Wenn während oder nach der Behandlung Symptome einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder andere Infektionen auftreten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- wenn Sie **Magen-** bzw. **Darmgeschwüre** oder **Divertikulitis** hatten. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Symptome sind z. B. Magen- bzw. Bauchschmerzen und ungeklärte Veränderungen bei der Verdauung mit Fieber.
- wenn Sie eine **Lebererkrankung** haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Bevor Sie RoActemra anwenden, wird Ihr Arzt möglicherweise eine Blutuntersuchung durchführen, um Ihre Leberfunktion zu messen.
- **wenn ein Patient vor Kurzem geimpft wurde** oder eine Impfung geplant ist, informieren Sie Ihren Arzt. Alle Patienten sollten alle notwendigen Impfungen erhalten, bevor eine Behandlung mit RoActemra begonnen wird. Während Sie RoActemra erhalten, sollten bestimmte Impfstoffe nicht verwendet werden.
- wenn Sie **Krebs** haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt muss dann entscheiden, ob Sie RoActemra dennoch erhalten können.
- wenn Sie **Herz-/Kreislauf-Risikofaktoren**, wie Bluthochdruck und erhöhte Cholesterinwerte haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Diese Faktoren müssen überwacht werden, während Sie RoActemra erhalten.
- wenn Sie eine mäßige bis schwere **Nierenfunktionsstörung** haben, wird Sie Ihr Arzt kontrollieren.
- wenn Sie **an anhaltenden Kopfschmerzen** leiden.

Ihr Arzt wird, bevor Sie RoActemra erhalten, einen Bluttest machen, um herauszufinden, ob Sie eine niedrige Anzahl weißer Blutzellen und Blutplättchen oder hohe Leberenzymwerte haben.

Kinder und Jugendliche

RoActemra zur subkutanen Injektion wird nicht für die Behandlung von Kindern unter 1 Jahr empfohlen. RoActemra darf nicht bei Kindern mit sJIA mit einem Gewicht von weniger als 10 kg angewendet werden.

Wenn ein Kind in der Vergangenheit schon einmal ein **Makrophagenaktivierungssyndrom** (Aktivierung und unkontrollierte Vermehrung bestimmter Blutzellen) hatte, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit. Ihr Arzt muss dann entscheiden, ob es RoActemra trotzdem erhalten kann.

Anwendung von RoActemra zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben. RoActemra kann die Art der Wirkung einiger Arzneimittel beeinträchtigen und möglicherweise muss deren Dosierung angepasst werden. **Teilen Sie Ihrem Arzt mit**, wenn Sie Arzneimittel anwenden, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:

- Methylprednisolon, Dexamethason, die zur Verringerung von Entzündungen angewendet werden

- Simvastatin oder Atorvastatin, die angewendet werden, um die Cholesterinwerte zu senken
- Calciumkanalblocker (z. B. Amlodipin), das angewendet wird, um Bluthochdruck zu behandeln
- Theophyllin, das angewendet wird, um Asthma zu behandeln
- Warfarin oder Phenprocoumon, die als Blutverdünner angewendet werden
- Phenytoin, das angewendet wird, um Krämpfe zu behandeln
- Ciclosporin, das angewendet wird, um Ihr Immunsystem während Organtransplantationen zu unterdrücken
- Benzodiazepine (z. B. Temazepam), das angewendet wird, um Angstzustände zu lindern.

Aufgrund fehlender klinischer Erfahrung wird nicht empfohlen, RoActemra zusammen mit anderen biologischen Arzneimitteln zur Behandlung der RA, sJIA, pJIA oder RZA anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

RoActemra sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und während 3 Monaten danach eine wirksame Schwangerschaftsverhütung durchführen.

Stillen Sie ab, wenn Sie RoActemra erhalten sollen und sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Warten Sie nach Ihrer letzten Behandlung mindestens drei Monate ab, bevor Sie mit dem Stillen beginnen. Es ist nicht bekannt, ob RoActemra in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann Schwindel verursachen. Wenn Sie Schwindel verspüren, dann sollten Sie nicht fahren oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist RoActemra anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Behandlung wird von einem Arzt verschrieben und unter seiner Aufsicht begonnen, der in der Diagnose und Behandlung von RA, sJIA, pJIA oder RZA erfahren ist.

Die empfohlene Dosis

Die Dosis für Erwachsene mit RA und RZA beträgt 162 mg (der Inhalt einer Fertigspritze), einmal pro Woche angewendet.

Kinder und Jugendliche mit sJIA (1 Jahr und älter)

Die übliche Dosis von RoActemra ist vom Körpergewicht des Patienten abhängig.

- wenn der Patient **weniger als 30 kg** wiegt: die Dosis beträgt 162 mg (Inhalt einer Fertigspritze), **einmal alle 2 Wochen**
- wenn der Patient **30 kg und mehr** wiegt: die Dosis beträgt 162 mg (Inhalt einer Fertigspritze), **einmal jede Woche.**

Kinder und Jugendliche mit pJIA (2 Jahre und älter)

Die übliche Dosis von RoActemra ist vom Körpergewicht des Patienten abhängig.

- wenn der Patient **weniger als 30 kg** wiegt: die Dosis beträgt 162 mg (Inhalt einer Fertigspritze), **einmal alle 3 Wochen**

- wenn der Patient **30 kg und mehr** wiegt: die Dosis beträgt 162 mg (Inhalt einer Fertigspritze), **einmal alle 2 Wochen**.

RoActemra wird als Injektion unter die Haut gegeben (*subkutan*). Zu Beginn Ihrer Behandlung kann Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal RoActemra injizieren. Ihr Arzt kann jedoch entscheiden, dass Sie sich RoActemra selber injizieren können. In diesem Fall erhalten Sie eine Unterweisung darin, wie Sie sich RoActemra selber injizieren. Eltern und Betreuer erhalten eine Unterweisung darin, wie sie RoActemra bei Patienten injizieren, die sich nicht selber eine Injektion geben können, wie zum Beispiel Kinder.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen dazu haben, wie Sie sich selbst oder dem minderjährigen Patienten, den Sie betreuen, eine Injektion geben. Am Ende dieser Packungsbeilage finden Sie eine detaillierte „Anleitung zur Anwendung“.

Wenn Sie eine größere Menge von RoActemra angewendet haben, als Sie sollten

Da RoActemra in einer Fertigspritze angewendet wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie zu viel erhalten. Sollten Sie jedoch beunruhigt sein, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Wenn ein Erwachsener mit RA oder RZA oder ein Kind oder Jugendlicher mit sJIA die Anwendung vergessen oder verpasst hat

Es ist sehr wichtig, dass Sie RoActemra so anwenden, wie es Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat. Sie sollten immer wissen, wann Sie Ihre nächste Dosis erhalten sollen.

- Wenn Sie Ihre wöchentliche Dosis um bis zu 7 Tage verpasst haben, wenden Sie Ihre Dosis an Ihrem nächsten vorgesehenen Termin an.
- Wenn Sie Ihre zweiwöchentliche Dosis um bis zu 7 Tage verpasst haben, injizieren Sie Ihre Dosis sobald Sie es bemerken und wenden Sie Ihre nächste Dosis an Ihrem nächsten vorgesehenen Termin an.
- Wenn Sie Ihre Dosis um mehr als 7 Tage verpasst haben, oder Sie nicht sicher sind, wann Sie RoActemra injizieren sollen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn ein Kind oder ein Jugendlicher mit pJIA die Anwendung vergessen oder verpasst hat

Es ist sehr wichtig, dass RoActemra so angewendet wird, wie es der Arzt verschrieben hat. Sie sollten immer wissen, wann die nächste Dosis angewendet werden soll.

- Wenn eine Dosis um bis zu 7 Tage verpasst wurde, injizieren Sie die Dosis sobald Sie es bemerken und wenden Sie die nächste Dosis an dem nächsten vorgesehenen Termin an.
- Wenn eine Dosis um mehr als 7 Tage verpasst wurde, oder Sie nicht sicher sind, wann RoActemra injiziert werden soll, sprechen Sie mit dem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von RoActemra abbrechen

Sie sollten die Anwendung von RoActemra nicht abbrechen, ohne vorher mit Ihrem Arzt darüber gesprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Nebenwirkungen können noch 3 Monate oder länger nach Ihrer letzten Dosis von RoActemra auftreten.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen: Informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Diese sind häufig: sie können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten

Allergische Reaktionen während oder nach der Injektion:

- Schwierigkeiten beim Atmen, Engegefühl in der Brust oder Benommenheit
- Hautausschlag, Juckreiz, Quaddeln, Schwellung der Lippen, Zunge oder des Gesichts.

Wenn Sie eine dieser Reaktionen bemerken, informieren Sie **sofort** Ihren Arzt.

Anzeichen schwerwiegender Infektionen:

- Fieber und Schüttelfrost
- Blasen im Mund oder auf der Haut
- Magen- bzw. Bauchschmerzen.

Anzeichen und Symptome von Lebertoxizität:

Können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten

- Müdigkeit
- Bauchschmerzen
- Gelbsucht (gelbe Verfärbung der Haut oder der Augen).

Wenn Sie eine dieser Reaktionen bemerken, informieren Sie **so schnell wie möglich** Ihren Arzt.

Sehr häufige Nebenwirkungen:

Können bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten

- Infektionen der oberen Atemwege mit typischen Beschwerden wie Husten, verstopfte Nase, laufende Nase, Halsschmerzen und Kopfschmerzen
- hohe Blutfettwerte (Cholesterinwerte)
- Reaktionen an der Injektionsstelle.

Häufige Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 10 Patienten auftreten

- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Gürtelrose (Herpes zoster)
- Fieberblasen (oralen Herpes simplex), Blasen
- Hautinfektionen (Zellulitis), manchmal mit Fieber und Schüttelfrost
- Hautausschlag und Juckreiz, Quaddeln
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen)
- Infektionen der Augen (Konjunktivitis)
- Kopfschmerzen, Schwindel, Bluthochdruck
- Geschwüre im Mund, Magen- bzw. Bauchschmerzen
- Flüssigkeitsansammlung (Ödem) der Unterschenkel, Gewichtszunahme
- Husten, Kurzatmigkeit
- niedrige Anzahl der weißen Blutkörperchen, die bei Blutuntersuchungen festgestellt wird (Neutropenie, Leukopenie)
- abnormale Leberfunktionstests (erhöhte Transaminasenwerte)
- erhöhte Bilirubinwerte bei Blutuntersuchungen
- niedrige Fibrinogenspiegel im Blut (ein Protein, das an der Blutgerinnung beteiligt ist).

Gelegentliche Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten

- Divertikulitis (Fieber, Übelkeit, Durchfall, Verstopfung, Magen- bzw. Bauchschmerzen)
- rote, geschwollene (entzündete) Flächen im Mund
- hohe Blutfettwerte (Triglyzeride)
- Magengeschwür
- Nierensteine

- Schilddrüsenunterfunktion.

Seltene Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten

- Stevens-Johnson-Syndrom (Hautausschlag, welcher zu schwerer Blasenbildung und Abschälung der Haut führen kann)
- Tödliche allergische Reaktionen (Anaphylaxie [tödlich])
- Entzündung der Leber (Hepatitis), Gelbsucht.

Sehr seltene Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 10.000 Behandelten auftreten

- Niedrige Werte der weißen Blutkörperchen, der roten Blutkörperchen und der Thrombozyten in Bluttests
- Leberversagen.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit sJIA oder pJIA

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit sJIA oder pJIA sind allgemein mit denen Erwachsener vergleichbar. Manche Nebenwirkungen treten bei Kindern und Jugendlichen öfter auf: entzündete Nase und entzündeter Hals, Kopfschmerzen, Übelkeit und niedrigere Anzahl der weißen Blutkörperchen.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist RoActemra aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Fertigspritze nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann die Fertigspritze bis zu 2 Wochen bei maximal 30 °C aufbewahrt werden.

Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn das Arzneimittel trüb ist oder Partikel enthält oder eine andere Farbe als farblos oder schwach gelb hat oder wenn ein Teil der Fertigspritze beschädigt aussieht.

Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden. Nachdem die Schutzkappe entfernt wurde, muss die Injektion innerhalb von 5 Minuten begonnen werden, um zu verhindern, dass das Arzneimittel austrocknet und die Nadel verstopft. Wenn die Fertigspritze nicht innerhalb von 5 Minuten nach Entfernen der Kappe verwendet wird, müssen Sie sie in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen und eine neue Fertigspritze verwenden.

Wenn Sie nach dem Einstechen der Nadel den Kolben nicht herunterdrücken können, müssen Sie die Fertigspritze in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen und eine neue Fertigspritze verwenden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was RoActemra enthält

- Der Wirkstoff ist: Tocilizumab
Jede Fertigspritze enthält 162 mg Tocilizumab in 0,9 ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, L-Arginin/L-Argininhydrochlorid, L-Methionin, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie RoActemra aussieht und Inhalt der Packung

RoActemra ist eine Injektionslösung. Die Lösung ist farblos bis schwach gelb.

RoActemra wird in 0,9 ml Fertigspritzen mit 162 mg Tocilizumab Injektionslösung zur Verfügung gestellt.

Jede Packung enthält 4 Fertigspritzen. Die Bündelpackungen enthalten 12 (3 Packungen mit 4) Fertigspritzen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140
oder
Chugai Pharma Germany GmbH
Tel: +49 (0) 69 663000 0

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00
ou
Chugai Pharma France
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000
or
Chugai Pharma UK Ltd
Tel: +44 (0) 208 987 5600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Was muss ich wissen, um meine RoActemra Fertigspritze sicher anzuwenden?

Es ist wichtig, dass Sie oder Ihre Pflegeperson diese Anweisungen lesen, verstehen und befolgen, damit eine ordnungsgemäße Anwendung der RoActemra Fertigspritze gewährleistet ist. Diese Anweisungen ersetzen nicht die Unterweisung durch Ihren Arzt, das Pflegepersonal oder Ihren Apotheker. Ihr Arzt, das Pflegepersonal oder Ihr Apotheker sollte Ihnen zeigen, wie Sie die RoActemra Fertigspritze korrekt vorbereiten und injizieren, bevor Sie sie das erste Mal anwenden. Stellen Sie Ihrem Arzt, dem Pflegepersonal oder Ihrem Apotheker alle Fragen, die Sie möglicherweise haben. Versuchen Sie nicht, sich selbst eine Injektion zu verabreichen, bevor Sie sicher sind, dass Sie verstanden haben, wie die RoActemra Fertigspritze angewendet wird.

Bitte lesen Sie ebenfalls die Packungsbeilage, die der RoActemra Fertigspritze beiliegt. Darin sind die wichtigsten Informationen über das Arzneimittel enthalten. Es ist wichtig, dass Sie während der Anwendung von RoActemra weiterhin in ärztlicher Behandlung bleiben.

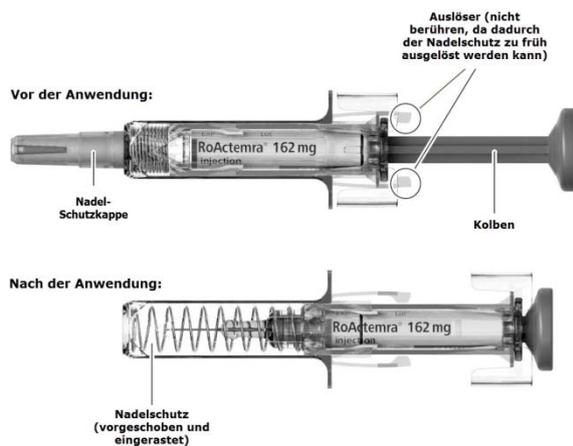
Bitte beachten Sie:

- Nicht anwenden, wenn die Fertigspritze beschädigt aussieht.
- Nicht anwenden, wenn das Arzneimittel eine Trübung oder Verfärbung aufweist oder Schwebeteilchen enthält.
- Zu keinem Zeitpunkt versuchen, die Fertigspritze auseinanderzunehmen.
- Die Nadel-Schutzkappe erst entfernen, wenn Sie alles für die Injektion vorbereitet haben.
- Nicht durch Kleidung hindurch injizieren.
- Die Fertigspritze niemals wiederverwenden.
- Die Auslösefinger der Fertigspritze nicht berühren, da dadurch die Spritze beschädigt werden kann.

Aufbewahrung

Bewahren Sie die RoActemra Fertigspritze und alle anderen Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf. Die Fertigspritze immer im Kühlschrank bei einer Temperatur von 2 °C – 8 °C lagern. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann die Fertigspritze bis zu 2 Wochen bei maximal 30 °C aufbewahrt werden. Die Fertigspritze muss immer im Umkarton aufbewahrt werden. Die Fertigspritze nicht einfrieren und vor Licht schützen. Die Fertigspritze vor Feuchtigkeit schützen.

Komponenten der RoActemra Fertigspritze



Für die Injektion benötigen Sie:

In der Schachtel enthalten:

- Fertigspritze

Nicht in der Schachtel enthalten:

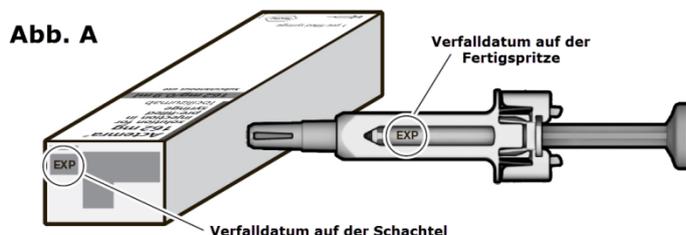
- Alkoholtupfer
- Steriler Wattepad oder Mull
- Einen durchstichsicheren Behälter mit Deckel zur sicheren Entsorgung der Nadel-Schutzkappe und der verwendeten Fertigspritze

Einen Ort, an dem Sie Ihre Utensilien vorbereiten:

- **Wählen Sie eine gut beleuchtete, saubere, ebene Fläche, wie z. B. einen Tisch.**

Schritt 1. Kontrollieren Sie das Aussehen der Fertigspritze

- Nehmen Sie die Schachtel mit der Fertigspritze aus dem Kühlschrank und öffnen Sie die Schachtel. Berühren Sie die Auslösefinger an der Fertigspritze nicht, da diese dadurch beschädigt werden kann.
- Entnehmen Sie die Fertigspritze aus der Schachtel und prüfen Sie das Aussehen der Fertigspritze sowie des Arzneimittels in der Spritze. Das ist wichtig, um die sichere Anwendung der Fertigspritze und des Arzneimittels sicherzustellen.
- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf der Schachtel und der Fertigspritze (siehe Abbildung 1), um sicherzugehen, dass es nicht überschritten ist. Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn das Verfalldatum überschritten ist. Das ist wichtig, um die sichere Anwendung der Fertigspritze und des Arzneimittels sicherzustellen.



Entsorgen Sie die Fertigspritze und verwenden Sie sie nicht, wenn:

- das Arzneimittel eine Trübung aufweist
- das Arzneimittel Schwebeteilchen enthält

- das Arzneimittel eine andere Farbe als farblos oder schwach gelb aufweist
- ein Teil der Fertigspritze beschädigt aussieht.

Schritt 2. Warten Sie, bis die Fertigspritze Raumtemperatur erreicht hat

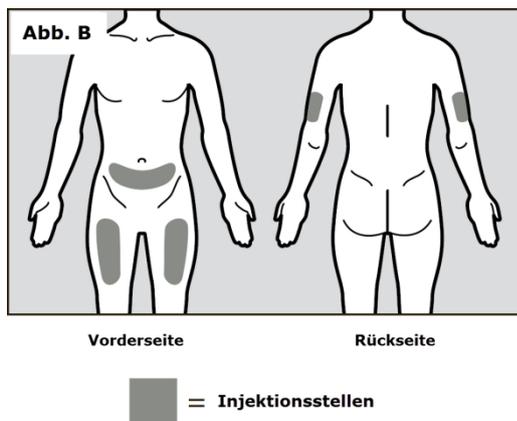
- Lassen Sie die Nadel-Schutzkappe bis zu Schritt 5.) auf der Fertigspritze. Ein vorzeitiges Entfernen der Nadel-Schutzkappe kann ein Austrocknen des Arzneimittels und Verstopfen der Nadel verursachen.
- Legen Sie die Fertigspritze auf eine saubere, ebene Fläche und lassen Sie die Fertigspritze etwa 25 - 30 Minuten zur Erwärmung bei Raumtemperatur (18 °C – 28 °C) liegen. Wenn die Fertigspritze verwendet wird, bevor sie Raumtemperatur erreicht hat, könnte dies dazu führen, dass die Injektion unangenehm ist und sich der Kolben schwer herunterdrücken lässt.
- Wärmen Sie die Fertigspritze nicht auf eine andere Art und Weise auf.

Schritt 3. Waschen Sie Ihre Hände

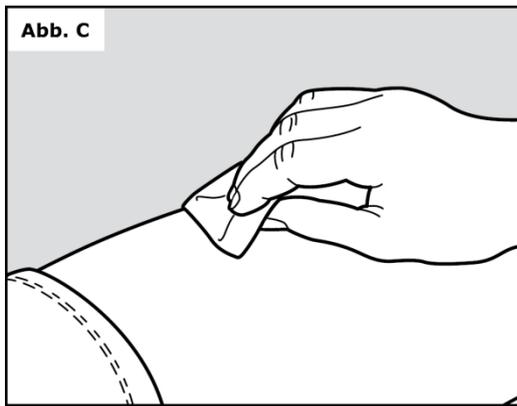
- Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.

Schritt 4. Wählen Sie eine Injektionsstelle aus und bereiten Sie diese vor

- Die empfohlenen Injektionsstellen sind der vordere, mittlere Bereich der Oberschenkel und der untere Teil des Bauches unter dem Bauchnabel, außer einem Umkreis von 5 Zentimetern direkt um den Bauchnabel herum (siehe Abbildung B).
- Wenn eine Pflegeperson die Injektion verabreicht, dann kann die Injektion auch in die Außenseite des Oberarms gegeben werden (siehe Abbildung B).



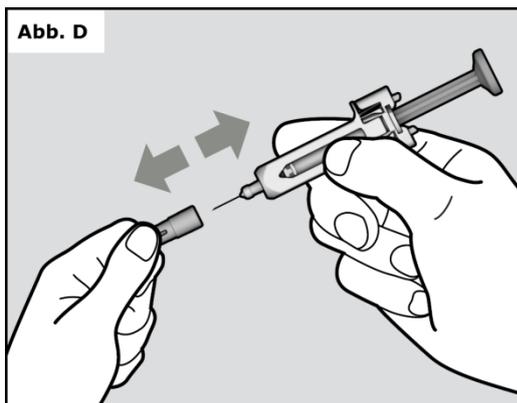
- Sie sollten bei jeder Selbstinjektion eine neue Stelle auswählen, die mindestens 3 Zentimeter von der Stelle der vorherigen Injektion entfernt ist.
- Injizieren Sie nicht in Stellen, die durch einen Gürtel oder Hosenbund gereizt werden könnten. Injizieren Sie nicht in Leberflecken, Narbengewebe, blaue Flecken oder Stellen, an denen die Haut empfindlich, gerötet, verhärtet oder verletzt ist.
- Säubern Sie die ausgewählte Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer (siehe Abbildung C), um das Risiko für Infektionen zu verringern.



- Lassen Sie die Haut etwa 10 Sekunden lang trocknen.
- Achten Sie darauf, dass Sie die gesäuberte Stelle vor der Injektion nicht mehr berühren. Pusten oder fächeln Sie nicht auf die gesäuberte Stelle.

Schritt 5. Entfernen Sie die Nadel-Schutzkappe

- Halten Sie die Fertigspritze nicht am Kolben fest, wenn Sie die Nadel-Schutzkappe entfernen.
- Halten Sie den Nadelschutzkörper der Fertigspritze fest in einer Hand und ziehen Sie die Nadel-Schutzkappe mit der anderen Hand ab (siehe Abbildung D). Wenn Sie die Nadel-Schutzkappe nicht abziehen können, sollten Sie die Hilfe einer Pflegeperson in Anspruch nehmen oder Ihren Arzt kontaktieren.



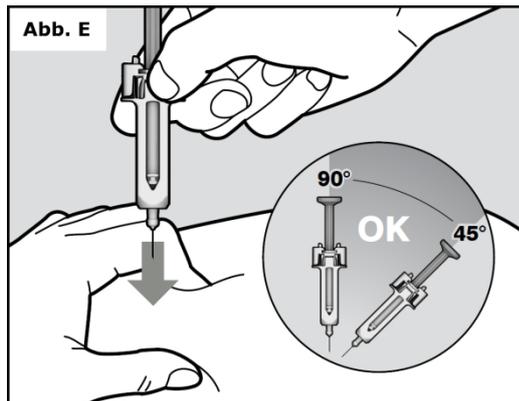
- Berühren Sie die Nadel nicht mit der Hand und berühren Sie keine Gegenstände mit der Nadel.
- Möglicherweise sehen Sie an der Nadelspitze einen Tropfen Flüssigkeit. Das ist normal.
- Werfen Sie die Nadel-Schutzkappe in einen durchstichsicheren Behälter.

HINWEIS: Sobald die Nadel-Schutzkappe entfernt wurde, muss die Fertigspritze umgehend angewendet werden.

- Falls die Fertigspritze nicht innerhalb von 5 Minuten nach dem Entfernen der Schutzkappe angewendet wird, muss sie in dem durchstichsicheren Behälter entsorgt und eine neue Fertigspritze benutzt werden. Wenn die Schutzkappe für länger als 5 Minuten entfernt wurde, kann es schwieriger sein, die Injektion durchzuführen, weil das Arzneimittel austrocknen und die Nadel verstopfen kann.
- Stecken Sie die Nadel-Schutzkappe niemals nach dem Abziehen wieder zurück auf die Fertigspritze.

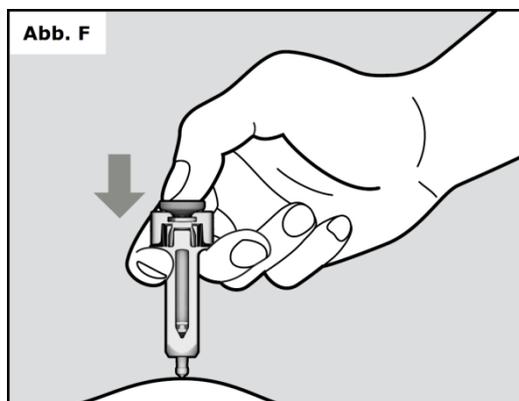
Schritt 6. Führen Sie die Injektion durch

- Halten Sie die Fertigspritze unverkrampft in Ihrer Hand.
- Um sicherzustellen, dass die Nadel korrekt unter die Haut eingeführt werden kann, bilden Sie mit Daumen und Zeigefinger der anderen Hand eine lockere Hautfalte an der sauberen Injektionsstelle. Es ist wichtig, die Haut zusammenzudrücken, um sicherzustellen, dass Sie unter die Haut injizieren (in das Unterhautfettgewebe) und nicht tiefer (in einen Muskel). Eine Injektion in einen Muskel könnte unangenehm sein.
- Halten Sie die Fertigspritze nicht am Kolben fest und drücken Sie den Kolben nicht herunter, während Sie die Nadel in die Haut stecken.
- Führen Sie die Nadel in einem Winkel von 45° bis 90° mit einer schnellen, kräftigen Bewegung vollständig in die Hautfalte ein (siehe Abbildung E).



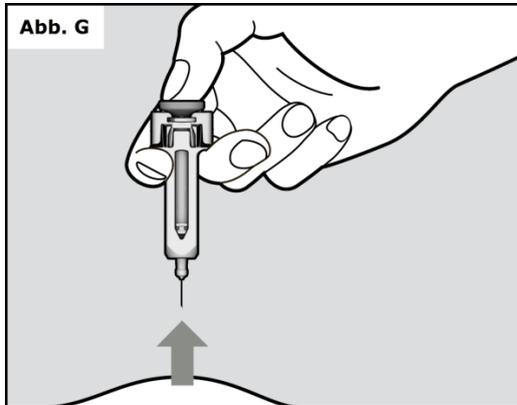
Es ist wichtig, die Fertigspritze im richtigen Winkel aufzusetzen, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel unter die Haut injiziert wird (in das Unterhautfettgewebe). Ansonsten könnte die Injektion schmerzhaft sein und das Arzneimittel nicht richtig wirken.

- Halten Sie die Fertigspritze in der richtigen Position und lassen Sie die Hautfalte los.
- Drücken Sie vorsichtig den Kolben komplett herunter und injizieren Sie das gesamte Arzneimittel langsam (siehe Abbildung F). Sie müssen den Kolben komplett herunterdrücken, um sicherzustellen, dass Sie die vollständige Dosis des Arzneimittels erhalten und um sicherzustellen, dass die Auslösefinger komplett zur Seite gedrückt sind. Wenn der Kolben nicht komplett heruntergedrückt ist, wird sich der Nadelschutz beim Herausziehen der Nadel nicht über die Nadel schieben. Sollte die Nadel nicht umschlossen werden, seien Sie vorsichtig und entsorgen Sie die Fertigspritze in dem durchstichsicheren Behälter, um Stichverletzungen zu vermeiden.

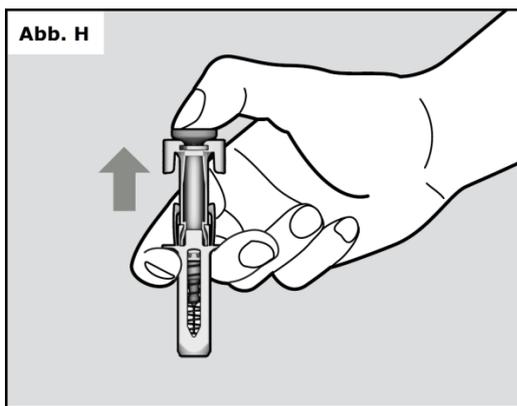


- Sobald der Kolben komplett heruntergedrückt wurde, üben Sie weiter Druck aus, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel komplett injiziert ist, bevor Sie die Nadel aus der Haut ziehen.

- Halten Sie den Kolben weiter gedrückt, während Sie die Nadel im selben Winkel aus der Haut ziehen, in dem Sie sie eingestochen haben (siehe Abbildung G).
- Wenn Sie nach dem Einstechen der Nadel den Kolben nicht herunterdrücken können, müssen Sie die Fertigspritze in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen und eine neue Fertigspritze verwenden (beginnen Sie wieder bei Schritt 2). Wenn weiterhin Schwierigkeiten auftreten, sollten Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker wenden.



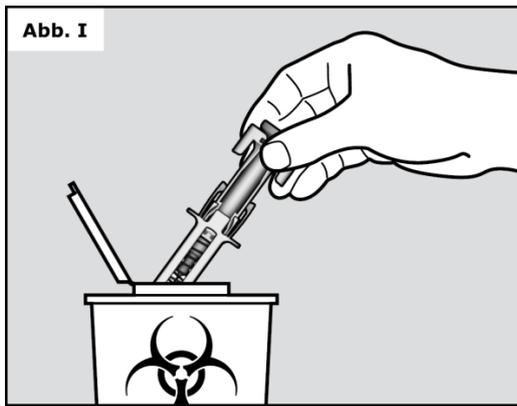
- Sobald die Nadel vollständig aus der Haut herausgezogen wurde, können Sie den Kolben loslassen, wodurch sich der Nadelschutz über die Nadel schiebt (siehe Abbildung H).



- Falls Sie Blutropfen an der Injektionsstelle sehen, drücken Sie ein steriles Wattepad oder Mull etwa 10 Sekunden lang auf die Injektionsstelle.
- Reiben Sie die Injektionsstelle nicht.

Schritt 7. Entsorgen Sie die Fertigspritze

- Versuchen Sie nicht, die Nadel-Schutzkappe wieder auf die Fertigspritze zu stecken.
- Entsorgen Sie benutzte Fertigspritzen in einem durchstichsicheren Behälter. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wo Sie einen durchstichsicheren Behälter erhalten können oder was für durchstichsichere Behälter Sie verwenden können, um Ihre verwendeten Fertigspritzen sicher zu entsorgen, wenn Sie keinen haben (siehe Abbildung I).



Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wie Sie verwendete Fertigspritzen richtig entsorgen. Es gibt möglicherweise lokale oder nationale Gesetze, wie verwendete Fertigspritzen entsorgt werden müssen.

Werfen Sie verwendete Fertigspritzen oder den durchstichsicheren Behälter nicht in den normalen Hausmüll und recyceln Sie diese nicht.

- Entsorgen Sie den vollen Behälter nach Anweisung Ihres Arztes, des medizinischen Fachpersonals oder Ihres Apothekers.
- Bewahren Sie den durchstichsicheren Behälter zu jeder Zeit für Kinder unzugänglich auf.

Hinweise für Patienten in Bezug auf allergische Reaktionen (schwere allergische Reaktionen sind auch als Anaphylaxie bekannt)

Wenn bei Ihnen zu irgendeinem Zeitpunkt, an dem Sie während oder nach einer RoActemra Injektion nicht im Krankenhaus sind, eines der folgenden Symptome auftritt, wie Hautausschlag, Juckreiz, Schüttelfrost, Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals, Schmerzen in der Brust, Atemgeräusche, Atem- oder Schluckbeschwerden, Schwindel oder Ohnmacht, suchen Sie sofort die nächste Notfallbehandlung auf.

Hinweise für Patienten in Bezug auf die Verminderung des Risikos für schwerwiegende Infektionen durch frühzeitiges Erkennen und Behandeln

Achten Sie auf die folgenden ersten Anzeichen für Infektionen:

- Gliederschmerzen, Fieber, Schüttelfrost
- Husten, Enge in der Brust, Kurzatmigkeit
- Rötung, Hitzewallungen, ungewöhnliche Schwellung von Haut oder Gelenken
- Bauchschmerzen/Bauchdeckenspannung und/oder Veränderung der Verdauung

Rufen Sie Ihren Arzt an und suchen Sie sofort medizinischen Rat, wenn Sie glauben, dass Sie möglicherweise eine Infektion entwickeln.

Wenn Sie Bedenken oder Fragen zu Ihrer Fertigspritze haben, fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

RoActemra 162 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (ACTPen®) Tocilizumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Zusätzlich zu dieser Gebrauchsinformation werden Sie einen **Patientenpass** erhalten, der wichtige Sicherheitsinformationen enthält, über die Sie vor und während Ihrer Behandlung mit RoActemra Bescheid wissen müssen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist RoActemra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von RoActemra beachten?
3. Wie ist RoActemra anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist RoActemra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist RoActemra und wofür wird es angewendet?

RoActemra enthält den Wirkstoff Tocilizumab, ein Protein, welches aus bestimmten Immunzellen gewonnen wird (ein monoklonaler Antikörper), das die Wirkung eines bestimmten Proteins (Zytokin), das Interleukin-6 genannt wird, blockiert. Dieses Protein spielt bei Entzündungsvorgängen im Körper eine Rolle und durch seine Blockade kann die Entzündung in Ihrem Körper verringert werden. RoActemra wird angewendet zur Behandlung von:

- **Erwachsenen mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA)**, einer Autoimmunerkrankung, wenn vorangegangene Behandlungen nicht gut genug gewirkt haben.
- **Erwachsenen mit schwerer aktiver und fortschreitender (progressiver) rheumatoider Arthritis (RA)**, die keine vorherige Methotrexat-Behandlung erhalten haben.

RoActemra hilft, die Beschwerden, wie Schmerzen und Schwellungen Ihrer Gelenke, zu verringern und kann auch Ihre Leistungsfähigkeit in Hinblick auf Ihre täglichen Aufgaben verbessern. RoActemra verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke und verbessert Ihre Fähigkeit, die normalen täglichen Tätigkeiten auszuführen.

RoActemra wird normalerweise zusammen mit Methotrexat, einem anderen Arzneimittel gegen RA, angewendet. Wenn Ihr Arzt jedoch feststellt, dass Methotrexat nicht für Sie geeignet ist, kann er Ihnen auch nur RoActemra allein geben.

- **Erwachsenen mit einer Erkrankung der Arterien namens Riesenzellarteriitis (RZA).** Diese Erkrankung entsteht durch eine Entzündung der großen Körperarterien, insbesondere der Arterien, die Kopf und Hals mit Blut versorgen. Zu den Symptomen gehören Kopfschmerzen, Ermüdung und Kieferschmerzen. Mögliche Auswirkungen sind Schlaganfall und Erblindung.

RoActemra kann die Schmerzen und das Anschwellen der Arterien und Venen in Kopf, Hals und Armen verringern.

RZA wird oft mit Medikamenten behandelt, die zu den sogenannten Steroiden gehören. Sie sind meistens wirksam, können aber Nebenwirkungen haben, wenn sie über lange Zeit in hohen Dosierungen angewendet werden. Eine Reduzierung der Steroid-Dosis kann ebenfalls zu einem Schub der RZA führen. Wenn man zusätzlich RoActemra anwendet, können die Steroide für eine kürzere Zeit eingesetzt und die RZA trotzdem kontrolliert werden.

- **Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit aktiver *systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA)*,** einer entzündlichen Erkrankung, die zu Schmerzen und Schwellungen in einem oder mehreren Gelenken, sowie Fieber und Ausschlag führt.

RoActemra wird zur Verbesserung der Symptome einer sJIA angewendet und kann in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden.

- **Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit aktiver *polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA)*.** Das ist eine entzündliche Erkrankung, die zu Schmerzen und Schwellungen in einem oder mehreren Gelenken führt.

RoActemra wird zur Verbesserung der Symptome einer pJIA angewendet. Es kann in Kombination mit Methotrexat oder allein gegeben werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von RoActemra beachten?

RoActemra darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie oder der minderjährige Patient, den Sie betreuen, allergisch gegen Tocilizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie oder der minderjährige Patient, den Sie betreuen, eine aktive, schwere Infektion haben.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie einen Arzt. Wenden Sie RoActemra nicht an.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen RoActemra verabreicht wird,

- wenn Sie während oder nach der Injektion **allergische Reaktionen** wie Engegefühl in der Brust, Atemgeräusche, starken Schwindel oder Benommenheit, Schwellung von Lippen, Zunge, Gesicht oder Juckreiz, Quaddeln oder Hautausschlag bemerken, **teilen Sie dies sofort Ihrem Arzt mit.**
- wenn Sie nach der Anwendung von RoActemra Symptome einer allergischen Reaktion hatten, wenden Sie die nächste Dosis nicht an, bevor Sie Ihren Arzt informiert haben UND dieser Ihnen gesagt hat, dass Sie die nächste Dosis anwenden können.

- wenn Sie, seit Kurzem oder seit Langem, irgendeine Art von **Infektion** haben oder wenn Sie oft Infektionen bekommen. **Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit**, wenn Sie sich nicht wohl fühlen. RoActemra kann die Fähigkeit Ihres Körpers gegen Infektionen vorzugehen vermindern und kann eine bestehende Infektion verschlimmern oder die Wahrscheinlichkeit eine neue Infektion zu bekommen erhöhen.
- wenn Sie eine **Tuberkulose** hatten. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose untersuchen, bevor er die Behandlung mit RoActemra beginnt. Wenn während oder nach der Behandlung Symptome einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder andere Infektionen auftreten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.
- wenn Sie **Magen-** bzw. **Darmgeschwüre** oder **Divertikulitis** hatten. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Symptome sind z. B. Magen- bzw. Bauchschmerzen und ungeklärte Veränderungen bei der Verdauung mit Fieber.
- wenn Sie eine **Lebererkrankung** haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Bevor Sie RoActemra anwenden, wird Ihr Arzt möglicherweise eine Blutuntersuchung durchführen, um Ihre Leberfunktion zu messen.
- **wenn ein Patient vor Kurzem geimpft wurde** oder eine Impfung geplant ist, informieren Sie Ihren Arzt. Alle Patienten sollten alle notwendigen Impfungen erhalten, bevor eine Behandlung mit RoActemra begonnen wird. Während Sie RoActemra erhalten, sollten bestimmte Impfstoffe nicht verwendet werden.
- wenn Sie **Krebs** haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt muss dann entscheiden, ob Sie RoActemra dennoch erhalten können.
- wenn Sie **Herz-/Kreislauf-Risikofaktoren**, wie Bluthochdruck und erhöhte Cholesterinwerte haben. Dies müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen. Diese Faktoren müssen überwacht werden, während Sie RoActemra erhalten.
- wenn Sie eine mäßige bis schwere **Nierenfunktionsstörung** haben, wird Sie Ihr Arzt kontrollieren.
- wenn Sie **an anhaltenden Kopfschmerzen** leiden.

Ihr Arzt wird, bevor Sie RoActemra erhalten, einen Bluttest machen, um herauszufinden, ob Sie eine niedrige Anzahl weißer Blutzellen und Blutplättchen oder hohe Leberenzymwerte haben.

Kinder und Jugendliche

Der RoActemra Fertigpen (ACTPen®) wird nicht für die Behandlung von Kindern unter 12 Jahren empfohlen. RoActemra darf nicht bei Kindern mit sJIA mit einem Gewicht von weniger als 10 kg angewendet werden.

Wenn ein Kind in der Vergangenheit schon einmal ein **Makrophagenaktivierungssyndrom** (Aktivierung und unkontrollierte Vermehrung bestimmter Blutzellen) hatte, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit. Ihr Arzt muss dann entscheiden, ob es RoActemra trotzdem erhalten kann.

Anwendung von RoActemra zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben. RoActemra kann die Art der Wirkung einiger Arzneimittel beeinträchtigen und möglicherweise muss deren Dosierung angepasst werden. **Teilen Sie Ihrem Arzt mit**, wenn Sie Arzneimittel anwenden, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:

- Methylprednisolon, Dexamethason, die zur Verringerung von Entzündungen angewendet werden

- Simvastatin oder Atorvastatin, die angewendet werden, um die Cholesterinwerte zu senken
- Calciumkanalblocker (z. B. Amlodipin), das angewendet wird, um Bluthochdruck zu behandeln
- Theophyllin, das angewendet wird, um Asthma zu behandeln
- Warfarin oder Phenprocoumon, die als Blutverdünner angewendet werden
- Phenytoin, das angewendet wird, um Krämpfe zu behandeln
- Ciclosporin, das angewendet wird, um Ihr Immunsystem während Organtransplantationen zu unterdrücken
- Benzodiazepine (z. B. Temazepam), das angewendet wird, um Angstzustände zu lindern.

Aufgrund fehlender klinischer Erfahrung wird nicht empfohlen, RoActemra zusammen mit anderen biologischen Arzneimitteln zur Behandlung der RA, sJIA, pJIA oder RZA anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

RoActemra sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und während 3 Monaten danach eine wirksame Schwangerschaftsverhütung durchführen.

Stillen Sie ab, wenn Sie RoActemra erhalten sollen und sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Warten Sie nach Ihrer letzten Behandlung mindestens drei Monate ab, bevor Sie mit dem Stillen beginnen. Es ist nicht bekannt, ob RoActemra in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann Schwindel verursachen. Wenn Sie Schwindel verspüren, dann sollten Sie nicht fahren oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist RoActemra anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Behandlung wird von einem Arzt verschrieben und unter seiner Aufsicht begonnen, der in der Diagnose und Behandlung von RA, sJIA, pJIA oder RZA erfahren ist.

Die empfohlene Dosis

Die Dosis zur Behandlung der RA oder RZA für alle Erwachsenen beträgt 162 mg (der Inhalt eines Fertipens), einmal pro Woche angewendet.

Jugendliche mit sJIA (12 Jahre und älter)

Die übliche Dosis von RoActemra ist vom Körpergewicht des Patienten abhängig.

- wenn der Patient **weniger als 30 kg** wiegt: die Dosis beträgt 162 mg (Inhalt eines Fertipens), **einmal alle 2 Wochen**
- wenn der Patient **30 kg und mehr** wiegt: die Dosis beträgt 162 mg (Inhalt eines Fertipens), **einmal jede Woche.**

Der Fertipen sollte nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden.

Jugendliche mit pJIA (12 Jahre und älter)

Die übliche Dosis von RoActemra ist vom Körpergewicht des Patienten abhängig.

- wenn der Patient **weniger als 30 kg** wiegt: die Dosis beträgt 162 mg (Inhalt eines Fertigpens), **einmal alle 3 Wochen**
- wenn der Patient **30 kg und mehr** wiegt: die Dosis beträgt 162 mg (Inhalt eines Fertigpens), **einmal alle 2 Wochen.**

Der Fertigpen sollte nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden.

RoActemra wird als Injektion unter die Haut gegeben (*subkutan*). Zu Beginn Ihrer Behandlung kann Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal RoActemra injizieren (ACTPen®). Ihr Arzt kann jedoch entscheiden, dass Sie sich RoActemra selber injizieren können. In diesem Fall erhalten Sie eine Unterweisung darin, wie Sie sich RoActemra selber injizieren. Eltern und Betreuer erhalten eine Unterweisung darin, wie sie RoActemra bei Patienten injizieren, die sich nicht selbst eine Injektion geben können.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen dazu haben, wie Sie sich selbst oder dem minderjährigen Patienten, den Sie betreuen, eine Injektion geben. Am Ende dieser Packungsbeilage finden Sie eine detaillierte „Anleitung zur Anwendung“.

Wenn Sie eine größere Menge von RoActemra angewendet haben, als Sie sollten

Da RoActemra in einem Fertigpen angewendet wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie zu viel erhalten. Sollten Sie jedoch beunruhigt sein, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Wenn ein Erwachsener mit RA oder RZA oder ein Jugendlicher mit sJIA die Anwendung von RoActemra vergessen oder verpasst hat

Es ist sehr wichtig, dass Sie RoActemra so anwenden, wie es Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat. Sie sollten immer wissen, wann Sie Ihre nächste Dosis erhalten sollen.

- Wenn Sie innerhalb von 7 Tagen feststellen, dass Sie Ihre wöchentliche Dosis vergessen haben, wenden Sie die nächste Dosis am vorgesehenen Termin an.
- Wenn Sie innerhalb von 7 Tagen feststellen, dass Sie Ihre zweiwöchentliche Dosis vergessen haben, injizieren Sie Ihre Dosis sobald Sie es bemerken und wenden Sie Ihre nächste Dosis an dem nächsten regulären Termin an.
- Wenn Sie nach mehr als 7 Tagen feststellen, dass Sie Ihre wöchentliche oder Ihre zweiwöchentliche Dosis vergessen haben oder wenn Sie nicht sicher sind, wann Sie RoActemra injizieren sollten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn ein Jugendlicher mit pJIA die Anwendung vergessen oder verpasst hat

Es ist sehr wichtig, dass RoActemra so angewendet wird, wie es der Arzt verschrieben hat. Sie sollten immer wissen, wann die nächste Dosis angewendet werden soll.

- Wenn eine Dosis um bis zu 7 Tage verpasst wurde, injizieren Sie die Dosis sobald Sie es bemerken und wenden Sie die nächste Dosis an dem nächsten vorgesehenen Termin an.
- Wenn eine Dosis um mehr als 7 Tage verpasst wurde, oder Sie nicht sicher sind, wann RoActemra injiziert werden soll, sprechen Sie mit dem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von RoActemra abbrechen

Sie sollten die Anwendung von RoActemra nicht abbrechen, ohne vorher mit Ihrem Arzt darüber gesprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Nebenwirkungen können noch 3 Monate oder länger nach Ihrer letzten Dosis von RoActemra auftreten.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen: Informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Diese sind häufig: sie können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten

Allergische Reaktionen während oder nach der Injektion:

- Schwierigkeiten beim Atmen, Engegefühl in der Brust oder Benommenheit
 - Hautausschlag, Juckreiz, Quaddeln, Schwellung der Lippen, Zunge oder des Gesichts
- Wenn Sie eine dieser Reaktionen bemerken, informieren Sie **sofort** Ihren Arzt.

Anzeichen schwerwiegender Infektionen:

- Fieber und Schüttelfrost
- Blasen im Mund oder auf der Haut
- Magen- bzw. Bauchschmerzen.

Anzeichen und Symptome von Lebertoxizität:

Können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten

- Müdigkeit
- Bauchschmerzen
- Gelbsucht (gelbe Verfärbung der Haut oder der Augen).

Wenn Sie eine dieser Reaktionen bemerken, informieren Sie **so schnell wie möglich** Ihren Arzt.

Sehr häufige Nebenwirkungen:

Können bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten

- Infektionen der oberen Atemwege mit typischen Beschwerden wie Husten, verstopfte Nase, laufende Nase, Halsschmerzen und Kopfschmerzen
- hohe Blutfettwerte (Cholesterinwerte)
- Reaktionen an der Injektionsstelle.

Häufige Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 10 Patienten auftreten

- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Gürtelrose (Herpes zoster)
- Fieberblasen (oralen Herpes simplex), Blasen
- Hautinfektionen (Zellulitis), manchmal mit Fieber und Schüttelfrost
- Hautausschlag und Juckreiz, Quaddeln
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen)
- Infektionen der Augen (Konjunktivitis)
- Kopfschmerzen, Schwindel, Bluthochdruck
- Geschwüre im Mund, Magen- bzw. Bauchschmerzen
- Flüssigkeitsansammlung (Ödem) der Unterschenkel, Gewichtszunahme
- Husten, Kurzatmigkeit
- niedrige Anzahl der weißen Blutkörperchen, die bei Blutuntersuchungen festgestellt wird (Neutropenie, Leukopenie)
- abnormale Leberfunktionstests (erhöhte Transaminasenwerte)
- erhöhte Bilirubinwerte bei Blutuntersuchungen
- niedrige Fibrinogenspiegel im Blut (ein Protein, das an der Blutgerinnung beteiligt ist).

Gelegentliche Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten

- Divertikulitis (Fieber, Übelkeit, Durchfall, Verstopfung, Magen- bzw. Bauchschmerzen)
- rote, geschwollene (entzündete) Flächen im Mund
- hohe Blutfettwerte (Triglyzeride)
- Magengeschwür
- Nierensteine
- Schilddrüsenunterfunktion.

Seltene Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten

- Stevens-Johnson-Syndrom (Hautausschlag, welcher zu schwerer Blasenbildung und Abschälung der Haut führen kann)
- Tödliche allergische Reaktionen (Anaphylaxie [tödlich])
- Entzündung der Leber (Hepatitis), Gelbsucht.

Sehr seltene Nebenwirkungen:

Können bei bis zu 1 von 10.000 Behandelten auftreten

- Niedrige Werte der weißen Blutkörperchen, der roten Blutkörperchen und der Thrombozyten in Bluttests
- Lebersversagen.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit sJIA oder pJIA

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit sJIA oder pJIA sind allgemein mit denen Erwachsener vergleichbar. Manche Nebenwirkungen treten bei Kindern und Jugendlichen öfter auf: entzündete Nase und entzündeter Hals, Kopfschmerzen, Übelkeit und niedrigere Anzahl der weißen Blutkörperchen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist RoActemra aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett des Fertigpens nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann der Fertigpen bis zu 2 Wochen bei maximal 30 °C aufbewahrt werden.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn das Arzneimittel trüb ist oder Partikel enthält oder eine andere Farbe als farblos oder schwach gelb hat oder wenn ein Teil des Fertigpens beschädigt aussieht.

Der Fertigpen darf nicht geschüttelt werden. Nachdem die Schutzkappe entfernt wurde, muss die Injektion innerhalb von 3 Minuten begonnen werden, um zu verhindern, dass das Arzneimittel austrocknet und die Nadel verstopft. Wenn der Fertigpen nicht innerhalb von 3 Minuten nach Entfernen der Kappe verwendet wird, müssen Sie ihn in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen und einen neuen Fertigpen verwenden.

Wenn sich nach dem Drücken des Auslöseknopfes der lilafarbene Indikator nicht bewegt, müssen Sie den Fertigpen in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen. **Versuchen Sie nicht**, den Fertigpen erneut zu verwenden. Wiederholen Sie die Injektion nicht mit einem anderen Fertigpen. Fragen Sie das medizinische Fachpersonal um Rat.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was RoActemra enthält

- Der Wirkstoff ist: Tocilizumab
Jeder Fertigpen enthält 162 mg Tocilizumab in 0,9 ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, L-Arginin/L-Argininhydrochlorid, L-Methionin, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie RoActemra aussieht und Inhalt der Packung

RoActemra ist eine Injektionslösung. Die Lösung ist farblos bis schwach gelb.

RoActemra wird in 0,9 ml Fertigpens mit 162 mg Tocilizumab Injektionslösung zur Verfügung gestellt.

Jede Packung enthält 4 Fertigpens. Die Bündelpackungen enthalten 12 (3 Packungen mit 4) Fertigpens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Was muss ich wissen, um meinen RoActemra Fertigpen (ACTPen) sicher anzuwenden?

Lesen und befolgen Sie die Anweisungen, die mit dem RoActemra Fertigpen mitgeliefert werden, bevor Sie ihn anwenden und jedes Mal, wenn Sie eine neue Verschreibung bekommen. Bevor Sie den RoActemra Fertigpen zum ersten Mal benutzen, stellen Sie sicher, dass Ihnen das medizinische Fachpersonal zeigt, wie er angewendet wird.

Wichtig: Bewahren Sie Ihre nicht benutzten Fertigpens in der Originalverpackung und im Kühlschrank auf. **Nicht** einfrieren.

Nach Entnahme aus dem Kühlschrank können die Fertigpens bis zu 2 Wochen bei maximal 30 °C aufbewahrt werden. Die Fertigpens immer im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

- **Entfernen Sie die Nadel-Schutzkappe des Fertigpens erst, wenn Sie alles für die Injektion von RoActemra vorbereitet haben.**
- **Versuchen Sie zu keinem Zeitpunkt, den Fertigpen auseinanderzunehmen.**
- **Verwenden Sie den Fertigpen niemals wieder.**
- **Injizieren Sie den Fertigpen nicht durch Kleidung hindurch.**
- **Lassen Sie den Fertigpen nicht unbeaufsichtigt liegen.**
- **Für Kinder unzugänglich aufbewahren.**

Komponenten des RoActemra Fertigpens (siehe **Abbildung A**).

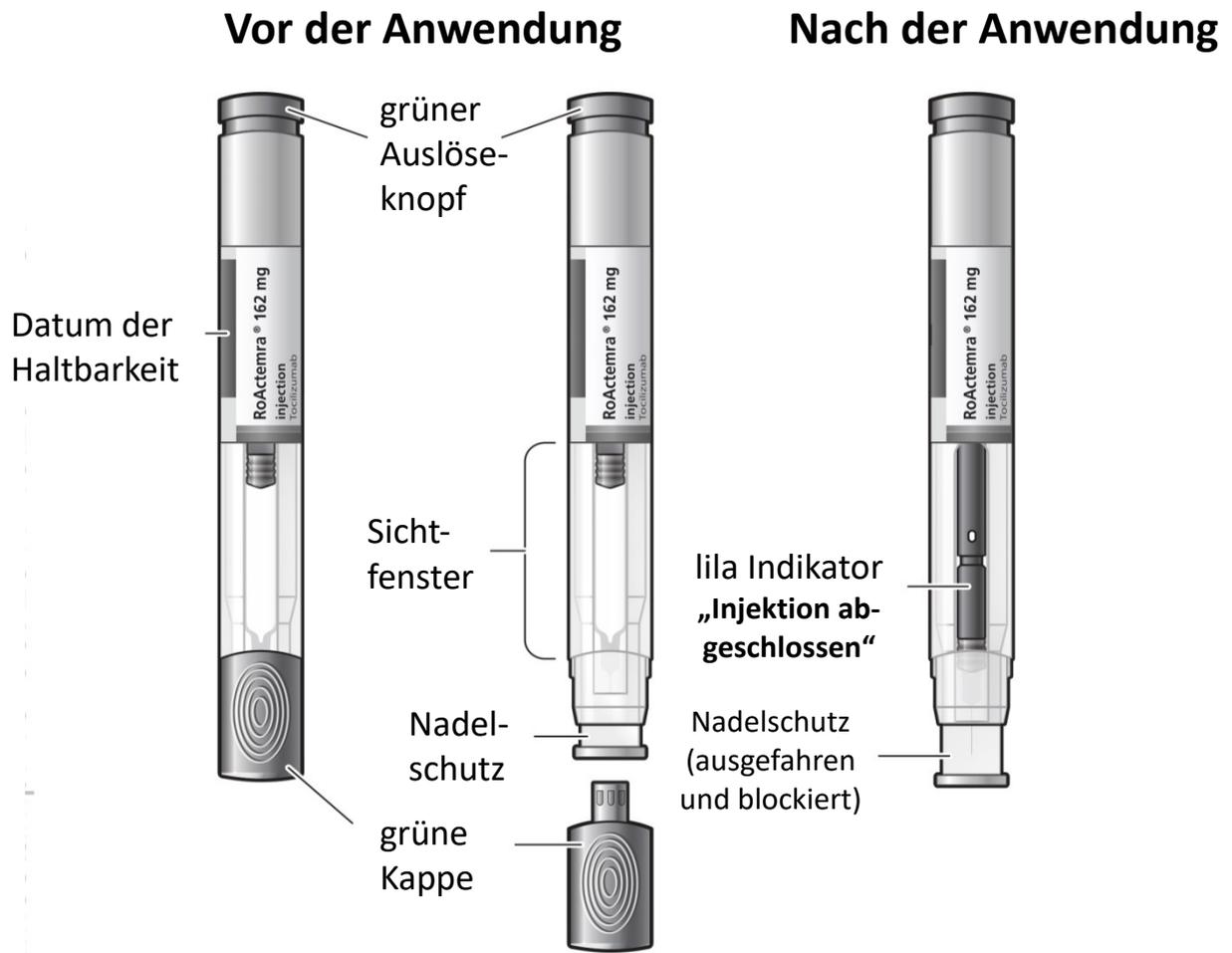


Abbildung A

Utensilien, die Sie für eine Injektion mit Ihrem RoActemra Fertigpen benötigen (siehe Abbildung B):

- 1 RoActemra Fertigpen
- 1 Alkoholtupfer
- 1 steriler Wattepad oder Mull
- 1 durchstichsicherer Behälter zur sicheren Entsorgung der Nadel-Schutzkappe und des verwendeten Fertigpens (siehe Schritt 4 „Entsorgung des Fertigpens“)

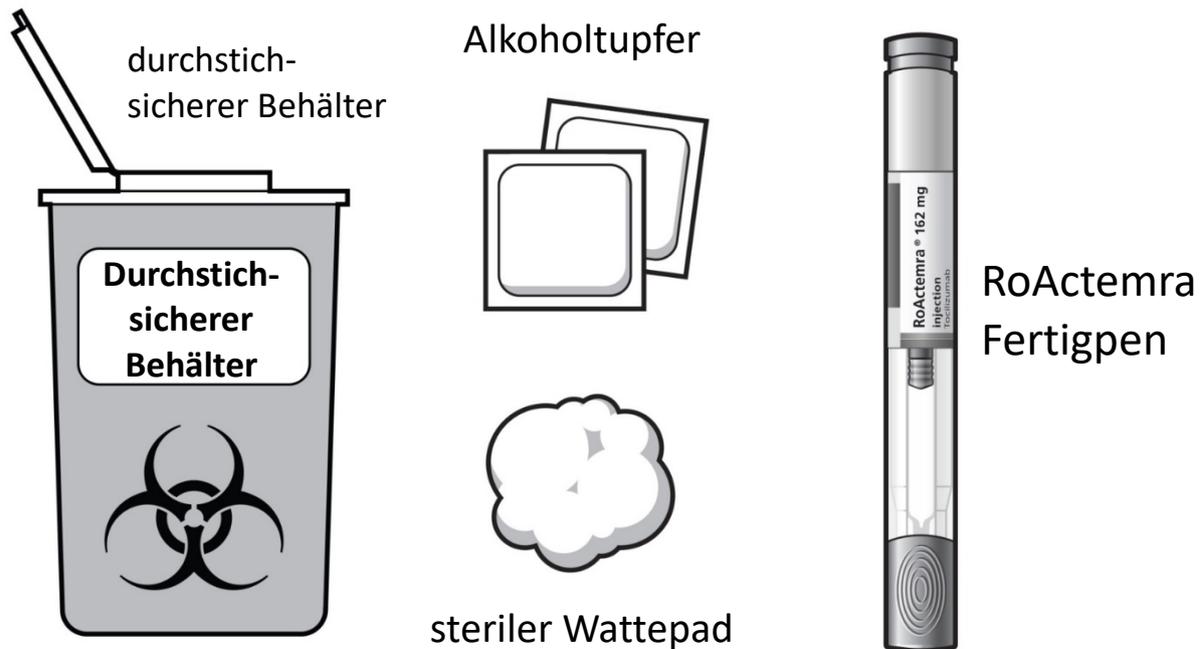


Abbildung B

Schritt 1. Vorbereiten der Injektion mit RoActemra

Wählen Sie eine gut beleuchtete Stelle mit einer sauberen, ebenen Arbeitsfläche.

- Nehmen Sie die Schachtel mit dem Fertipen aus dem Kühlschrank.
- Wenn Sie die Schachtel zum ersten Mal öffnen, überprüfen Sie, dass sie korrekt verschlossen ist. **Verwenden Sie** den Fertipen **nicht**, wenn die Schachtel so aussieht, als ob sie bereits geöffnet wurde.
- **Überprüfen Sie, dass die Schachtel nicht beschädigt ist. Verwenden Sie** den RoActemra Fertipen **nicht**, wenn die Schachtel beschädigt aussieht.
- **Überprüfen Sie das Verfalldatum auf der Schachtel. Verwenden Sie** den Fertipen **nicht**, wenn das Verfalldatum überschritten ist. Das ist wichtig, um die sichere Anwendung sicherzustellen.
- Öffnen Sie die Schachtel und entnehmen Sie einen RoActemra Fertipen zum einmaligen Gebrauch aus der Schachtel.
- Legen Sie alle übrigen Fertipens mit der Schachtel wieder in den Kühlschrank zurück.
- **Überprüfen Sie das Verfalldatum auf dem RoActemra Fertipen (siehe Abbildung A). Verwenden Sie** den Fertipen **nicht**, wenn das Verfalldatum überschritten ist. Das ist wichtig, um die sichere Anwendung sicherzustellen. Wenn das Verfalldatum überschritten ist, entsorgen Sie den Fertipen in einem durchstichsicheren Behälter und nehmen Sie einen neuen.
- **Überprüfen Sie, dass der Fertipen nicht beschädigt ist.** Verwenden Sie den Fertipen nicht, wenn dieser beschädigt aussieht oder Sie ihn versehentlich fallen gelassen haben.
- Legen Sie den Fertipen auf eine saubere, ebene Fläche und lassen Sie den Fertipen 45 Minuten zur Erwärmung bei Raumtemperatur liegen. Wenn der Fertipen verwendet wird, bevor er Raumtemperatur erreicht hat, kann dies dazu führen, dass die Injektion unangenehm ist und länger dauert.
- **Beschleunigen Sie** die Erwärmung **nicht** auf irgendeine Art und Weise, z. B. durch Verwendung einer Mikrowelle oder indem Sie den Fertipen in warmes Wasser legen.

- **Legen Sie** den Fertigpen zum Erwärmen **nicht** in direktes Sonnenlicht.

Ziehen Sie die grüne Kappe nicht ab während Sie warten, bis Ihr RoActemra Fertigpen Raumtemperatur erreicht hat.

- Halten Sie Ihren RoActemra Fertigpen mit der grünen Kappe nach unten (**siehe Abbildung C**).

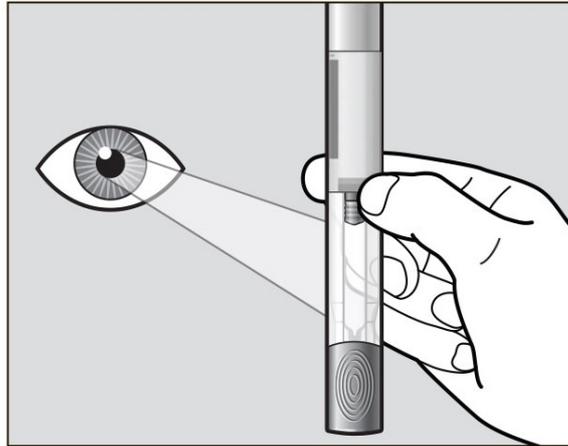


Abbildung C

- Schauen Sie in das durchsichtige Sichtfenster. Überprüfen Sie die Flüssigkeit im RoActemra Fertigpen (**siehe Abbildung C**). Sie sollte durchsichtig und farblos bis schwach gelb sein. Injizieren Sie RoActemra **nicht**, wenn die Flüssigkeit eine Trübung aufweist, eine andere Farbe als farblos oder schwach gelb aufweist oder Schwebeteilchen enthält, da eine sichere Anwendung sonst nicht gewährleistet sein kann. Entsorgen Sie den Fertigpen sicher in einem durchstichsicheren Behälter und nehmen Sie einen neuen.
- Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Seife und Wasser.

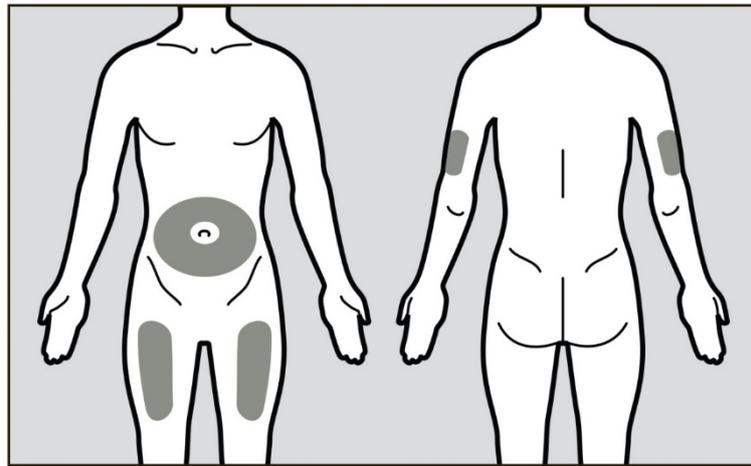
Schritt 2. Wählen Sie eine Injektionsstelle aus und bereiten Sie diese vor

Wählen Sie eine Injektionsstelle aus

- Die empfohlenen Injektionsstellen sind der vordere Bereich der Oberschenkel und der Bauch, sparen Sie dabei einen Umkreis von 5 Zentimetern direkt um den Bauchnabel herum aus (**siehe Abbildung D**).
- Wenn eine Pflegeperson die Injektion verabreicht, dann kann die Injektion auch in die Außenseite des Oberarms gegeben werden. Versuchen Sie nicht, sich selbst eine Injektion in die Außenseite des Oberarms zu geben (**siehe Abbildung D**).

Wechseln Sie die Injektionsstelle

- Sie sollten für jede Selbstinjektion eine andere Stelle auswählen, die mindestens 2,5 Zentimeter von der Stelle der vorherigen Injektion entfernt ist.
- Injizieren Sie nicht in Leberflecken, Narbengewebe, blaue Flecken oder Stellen, an denen die Haut empfindlich, gerötet, verhärtet oder verletzt ist.



Vorderseite

Rückseite

■ = Injektionsstellen

Abbildung D

Vorbereiten der Injektionsstelle

- Säubern Sie die ausgewählte Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer in kreisenden Bewegungen und lassen Sie die Haut an der Luft trocknen, um das Risiko für Infektionen zu verringern. **Berühren Sie** die Injektionsstelle vor der Injektion **nicht** mehr.
- **Pusten oder fächeln Sie nicht** auf die gesäuberte Stelle.

Schritt 3. Injizieren Sie RoActemra

- Halten Sie den RoActemra Fertigpen fest in einer Hand. Drehen Sie die grüne Schutzkappe und ziehen Sie diese mit der anderen Hand ab (**siehe Abbildung E**). Die grüne Schutzkappe enthält ein locker sitzendes Metallröhrchen.
- Wenn Sie die grüne Schutzkappe nicht abziehen können, sollten Sie die Hilfe einer Pflegeperson in Anspruch nehmen oder das medizinische Fachpersonal kontaktieren.

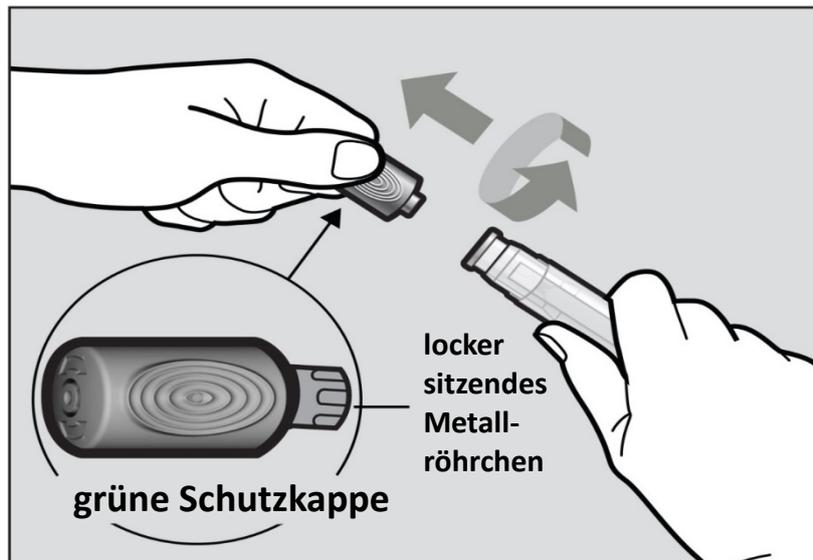


Abbildung E

Wichtig: Berühren Sie den Nadelschutz, der sich an der Spitze des Fertipens unterhalb des Sichtfensters befindet (siehe Abbildung A), nicht mit der Hand, um versehentliche Stichverletzungen zu vermeiden.

- Werfen Sie die grüne Schutzkappe in einen durchstichsicheren Behälter.
- Nachdem Sie die grüne Schutzkappe abgezogen haben, ist der Fertipen bereit zur Anwendung. Falls der Fertipen nicht innerhalb von 3 Minuten nach dem Entfernen der Schutzkappe angewendet wird, muss der Fertipen in einem durchstichsicheren Behälter entsorgt und ein neuer Fertipen benutzt werden.
- Stecken Sie die grüne Nadel-Schutzkappe nach dem Abziehen niemals wieder zurück auf den Fertipen.
- Halten Sie den Fertipen unverkrampft in einer Hand am oberen Ende fest, damit Sie das Sichtfenster des Fertipens sehen können (**siehe Abbildung F**).

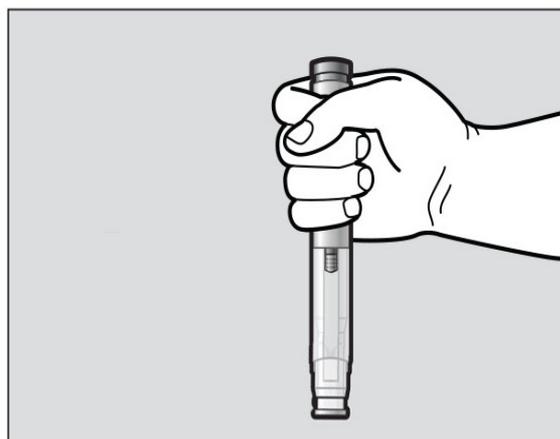


Abbildung F

- Drücken Sie mit Ihrer anderen Hand an der gereinigten Hautstelle eine feste Hautfalte zusammen (**siehe Abbildung G**). Der Fertipen muss gegen eine feste Injektionsstelle gedrückt werden, um richtig aktiviert zu werden.

- Es ist wichtig, die Haut zusammenzudrücken, um sicherzustellen, dass Sie unter die Haut injizieren (in das Unterhautfettgewebe) und nicht tiefer (in einen Muskel). Eine Injektion in einen Muskel könnte unangenehm sein.

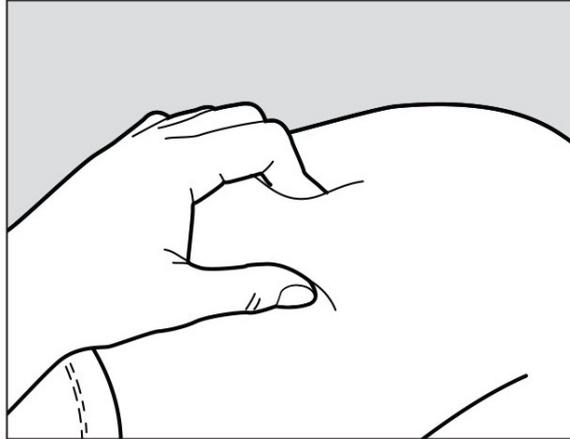


Abbildung G

- **Drücken Sie noch nicht** auf den grünen Auslöseknopf.
- Setzen Sie den Nadelschutz des Fertigpens in einem Winkel von 90° auf Ihre Hautfalte (**siehe Abbildung H**).
- Es ist wichtig, den Fertigpen im richtigen Winkel aufzusetzen, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel unter die Haut injiziert wird (in das Unterhautfettgewebe). Ansonsten könnte die Injektion schmerzhaft sein und das Arzneimittel nicht richtig wirken.

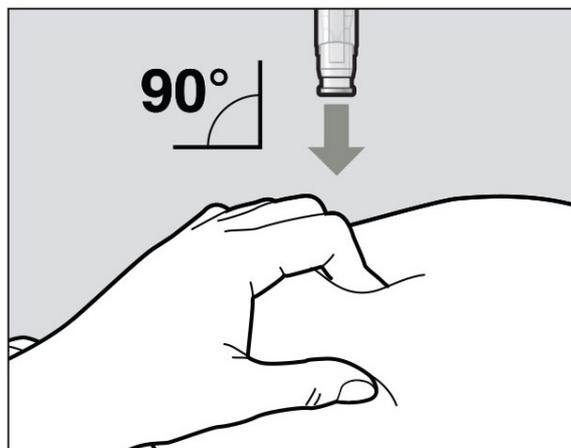


Abbildung H

- Um den Fertigpen zu benutzen, müssen Sie erst den grünen Auslöseknopf entriegeln.
- Zum Entriegeln drücken Sie den Fertigpen fest gegen Ihre Hautfalte, bis der Nadelschutz vollständig eingedrückt ist (**siehe Abbildung I**).

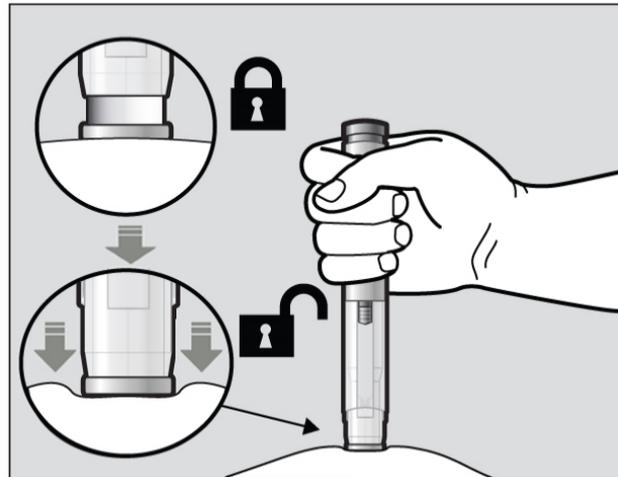


Abbildung I

- Lassen Sie den Nadelschutz weiterhin eingedrückt.
- Wenn Sie den Nadelschutz nicht vollständig gegen die Haut eingedrückt lassen, funktioniert der grüne Auslöseknopf nicht.
- Halten Sie die Hautfalte weiterhin zusammengedrückt, während Sie den Fertipen unbewegt lassen.
- Drücken Sie den grünen Auslöseknopf, um die Injektion zu starten. Ein Klickgeräusch zeigt den Start der Injektion an. Drücken Sie weiterhin auf den grünen Auslöseknopf und drücken Sie weiterhin den Fertipen fest gegen Ihre Haut (**siehe Abbildung J**). Wenn Sie die Injektion nicht starten können, sollten Sie die Hilfe einer Pflegeperson in Anspruch nehmen oder das medizinische Fachpersonal kontaktieren.



Abbildung J

- Während der Injektion bewegt sich der lilafarbene Indikator im Sichtfenster nach unten (**siehe Abbildung K**).
- Beobachten Sie den lilafarbenen Indikator, bis sich dieser nicht mehr bewegt, um sicher zu sein, dass die vollständige Dosis des Arzneimittels injiziert wurde.

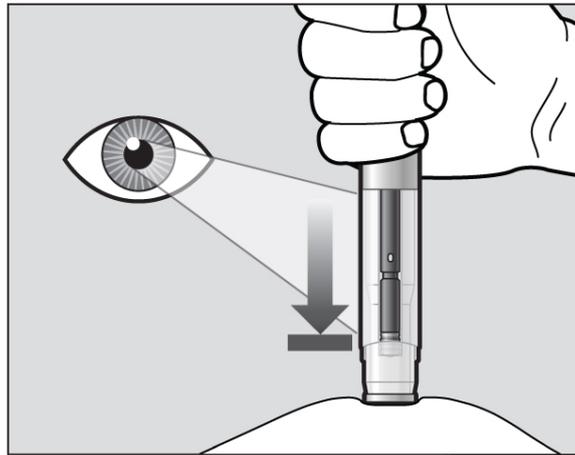


Abbildung K

- Die Injektion kann bis zu **10 Sekunden** dauern.
- Möglicherweise hören Sie während der Injektion ein zweites Klickgeräusch. Dennoch sollten Sie den Fertipen weiterhin fest gegen Ihre Haut drücken, bis der lilafarbene Indikator sich nicht weiterbewegt.
- Sobald sich der lilafarbene Indikator nicht weiterbewegt, lassen Sie den grünen Auslöseknopf los. Ziehen Sie den Pen in einem 90°-Winkel aus der Injektionsstelle heraus, um die Nadel aus der Haut zu ziehen. Der Nadelschutz schiebt sich vor und stülpt sich über die Nadel (**siehe Abbildung L**).

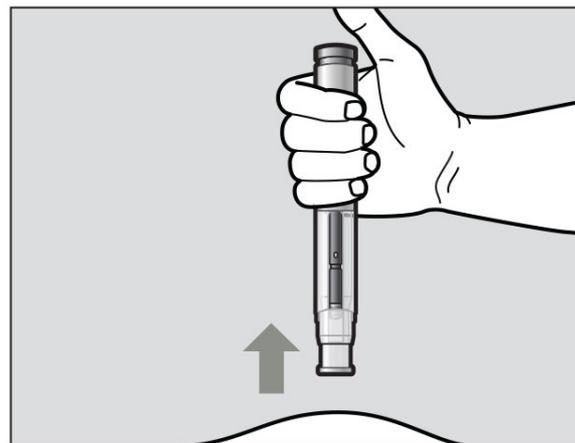


Abbildung L

- Überprüfen Sie, dass das Sichtfenster komplett mit dem lilafarbenen Indikator ausgefüllt ist (**siehe Abbildung L**).
- Wenn das Sichtfenster nicht mit dem lilafarbenen Indikator gefüllt ist:
 - Möglicherweise ist der Nadelschutz nicht eingerastet. Berühren Sie den Nadelschutz des Fertipens **nicht**, da Sie sich mit der Nadel verletzen könnten. Wenn sich der Nadelschutz nicht über die Nadel gestülpt hat, legen Sie den Fertipen vorsichtig in einen durchstichsicheren Behälter, um Verletzungen mit der Nadel zu vermeiden.
 - Möglicherweise haben Sie nicht die vollständige Dosis RoActemra erhalten. Versuchen Sie **nicht**, den Fertipen wiederzuverwenden. Wiederholen Sie die Injektion nicht mit einem weiteren Fertipen. Fragen Sie das medizinische Fachpersonal um Rat.

Nach der Injektion

- Falls Sie Blutropfen an der Injektionsstelle sehen, drücken Sie ein steriles Wattepad oder Mull auf die Injektionsstelle.
- Reiben Sie die Injektionsstelle **nicht**.
- Falls notwendig, kleben Sie ein kleines Pflaster auf die Injektionsstelle.

Schritt 4. Entsorgen Sie den Fertipen

- Der RoActemra Fertipen darf nicht wiederverwendet werden.
- Entsorgen Sie den benutzten Fertipen in Ihrem durchstichsicheren Behälter (siehe „**Wie entsorge ich benutzte Fertipens?**“).
- Stecken Sie die Kappe **nicht** wieder auf den Fertipen.
- **Wenn Ihnen eine Dritte Person die Injektion verabreicht, muss diese Person ebenfalls vorsichtig beim Herausziehen und Entsorgen des Fertipens sein, um versehentliche Nadelstichverletzungen und das Übertragen von Infektionen zu vermeiden.**

Wie entsorge ich benutzte Fertipens?

- Entsorgen Sie Ihren benutzten RoActemra Fertipen und die grüne Schutzkappe direkt nach der Anwendung in einem durchstichsicheren Behälter (siehe **Abbildung M**).
- **Werfen (entsorgen) Sie den verwendeten Fertipen und die grüne Schutzkappe nicht in den normalen Hausmüll und recyceln Sie diese nicht.**



Abbildung M

- Entsorgen Sie den vollen Behälter nach Anweisung Ihres Arztes, des medizinischen Fachpersonals oder Ihres Apothekers.
- Bewahren Sie den durchstichsicheren Behälter zu jeder Zeit für Kinder unzugänglich auf.

Bewahren Sie den RoActemra Fertipen und den durchstichsicheren Behälter für Kinder unzugänglich auf.

Protokollieren Sie Ihre Injektionen

- Schreiben Sie das Datum, die Uhrzeit und die Körperstelle auf, an der Sie die Injektion durchgeführt haben. Es kann ebenfalls hilfreich sein, wenn Sie Fragen und Bedenken zu der Injektion aufschreiben, sodass Sie das medizinische Fachpersonal fragen können.

Wenn Sie Fragen oder Bedenken zu Ihrem RoActemra Fertipen haben, sprechen Sie mit dem medizinischen Fachpersonal, das sich mit RoActemra auskennt.