1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein 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, 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 und 2 mg (0,5 mg/ml) Polysorbat 80.
Jede 200 mg Durchstechflasche enthält 0,20 mmol (4,43 mg) Natrium und 5 mg (0,5 mg/ml) Polysorbat 80.
Jede 400 mg Durchstechflasche enthält 0,39 mmol (8,85 mg) Natrium und 10 mg (0,5 mg/ml) Polysorbat 80.

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 mit einem pH-Wert von 6,3 – 6,7 und einer Osmolalität von 172 – 229 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven RA bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX 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, *disease-modifying anti-rheumatic drugs*) oder Tumornekrosefaktor (TNF) Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

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

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

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

Systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA)
RoActemra ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit aktiver sJIA angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAs) und systemischen Corticosteroiden angesprochen haben. RoActemra kann (falls eine MTX-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Therapie mit MTX unangemessen erscheint) als Monotherapie oder in Kombination mit MTX verabreicht werden.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)
RoActemra ist in Kombination mit MTX zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit 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 MTX-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit MTX unangemessen erscheint.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS, *Cytokine Release Syndrome*)
RoActemra ist zur Behandlung des chimären Antigenrezeptor (CAR) T-Zell-induzierten schweren oder lebensbedrohlichen 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 von RA, COVID-19, sJIA, pJIA oder CRS erfahrenen Arzt begonnen werden.

Alle Patienten, die mit RoActemra behandelt werden, müssen 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 Tocilizumab auf 4 mg/kg oder Unterbrechung der Behandlung, 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 Tocilizumab bis < 3 x ULN und Befolgen der obenstehenden Empfehlungen für Werte > 1 bis 3 x ULN Bei anhaltenden Erhöhungen von > 3 x ULN, Absetzen der Behandlung
> 5 x ULN	Absetzen der Behandlung

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

Bei Patienten, die noch nicht mit Tocilizumab behandelt wurden und eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als 2 x 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 Tocilizumab Wenn die ANC auf > 1 x 10^9/l ansteigt, Wiederaufnahme der Behandlung in einer Dosierung von 4 mg/kg und Steigerung bis zu 8 mg/kg, wie klinisch angemessen
ANC < 0,5	Absetzen der Behandlung

- Niedrige Thrombozytenanzahl

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

Patienten mit COVID-19

Die empfohlene Dosierung für die Behandlung von COVID-19 ist eine einzelne 60-minütige intravenöse Infusion von 8 mg/kg Körpergewicht 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 Tocilizumab 8 mg/kg verabreicht werden. Der Abstand zwischen den beiden Infusionen muss 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 Tocilizumab wird bei Patienten mit COVID-19, die eine der folgenden Laborwertveränderungen aufweisen, nicht empfohlen:

Art des Labortests	Laborwert	Maßnahme
Leberenzyme	> 10 x ULN	Die Verabreichung von Tocilizumab wird nicht empfohlen
Absolute Neutrophilenzahl	< 1 x 10^9/l	
Thrombozytenzahl	< 50 x 10^3/µl	

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. Tocilizumab 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 Tocilizumab 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

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten > 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Tocilizumab 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
Tocilizumab wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Daher kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

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 muss 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 Tocilizumab bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

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 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 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 Tocilizumab, bis sich ALAT/ASAT normalisiert haben.
> 3 x ULN bis 5 x ULN	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Unterbrechung der Anwendung von Tocilizumab bis < 3 x ULN und Befolgen der oben stehenden Empfehlungen für Werte > 1 bis 3 x ULN
> 5 x ULN	Absetzen von Tocilizumab Die Entscheidung, die Behandlung bei Patienten mit sJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, muss auf der Grundlage einer medizinischen Untersuchung jedes einzelnen Patienten erfolgen.

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

Laborwert (Zellen x 10^9/l)	Vorgehen
ANC > 1	Dosis beibehalten
ANC 0,5 bis 1	Unterbrechung der Anwendung von Tocilizumab Wenn die ANC auf > 1 x 10^9/l ansteigt, Wiederaufnahme der Behandlung
ANC < 0,5	Absetzen von Tocilizumab Die Entscheidung, die Behandlung bei Patienten mit sJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, muss 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 Tocilizumab Wenn die Thrombozytenanzahl auf > 100 x 10^3/µl ansteigt, Wiederaufnahme der Behandlung
< 50	Absetzen von Tocilizumab Die Entscheidung, die Behandlung bei Patienten mit sJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, muss 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 Tocilizumab eine klinische Verbesserung beobachtet wird. Eine Weiterbehandlung muss 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 muss 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 Tocilizumab bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

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 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 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 Tocilizumab, bis sich ALAT/ASAT normalisiert haben.
> 3 x ULN bis 5 x ULN	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Unterbrechung der Anwendung von Tocilizumab bis < 3 x ULN und Befolgen der oben stehenden Empfehlungen für Werte > 1 bis 3 x ULN
> 5 x ULN	Absetzen von Tocilizumab Die Entscheidung, die Behandlung bei Patienten mit pJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, muss auf Grundlage einer medizinischen Untersuchung des einzelnen Patienten erfolgen.

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

Laborwert (Zellen x 10^9/l)	Vorgehen
ANC > 1	Dosis beibehalten
ANC 0,5 bis 1	Unterbrechung der Anwendung von Tocilizumab Wenn die ANC auf > 1 x 10^9/l ansteigt, Wiederaufnahme der Behandlung
ANC < 0,5	Absetzen von Tocilizumab Die Entscheidung, die Behandlung bei Patienten mit pJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, muss auf Grundlage einer medizinischen Untersuchung 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 Tocilizumab Wenn die Thrombozytenanzahl auf > 100 x 10^3/µl ansteigt, Wiederaufnahme der Behandlung

< 50	Absetzen von Tocilizumab Die Entscheidung, die Behandlung bei Patienten mit pJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, muss 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 Tocilizumab eine klinische Verbesserung beobachtet wird. Eine Weiterbehandlung muss bei Patienten, bei denen es innerhalb dieses Zeitraums nicht zu einer Verbesserung kommt, sorgfältig abgewogen werden.

CRS
Tocilizumab kann bei pädiatrischen Patienten (2 Jahre und älter) in derselben Dosierung wie bei Erwachsenen bei CRS angewendet werden. Siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, Unterabschnitt Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) (Erwachsene, Kinder und Jugendliche).

Art der Anwendung
Nach Verdünnung sollte dieses Arzneimittel als intravenöse Infusion über 1 Stunde verabreicht werden. Wenn Anzeichen und Symptome einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten, ist die Infusion zu verlangsamen oder abzubrechen, und es sind sofort geeignete Arzneimittel zu verabreichen/ unterstützende Maßnahmen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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 Tocilizumab erhalten, wurden schwerwiegende und manchmal tödliche Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine Behandlung 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 Tocilizumab 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 dieses Arzneimittels 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 muss 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 (TB)
Wie auch für andere biologische Therapien der RA, pJIA und sJIA empfohlen wird, müssen Patienten vor Beginn der Behandlung mit Tocilizumab auf eine latente TB untersucht werden. Patienten mit latenter TB-Infektion müssen mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie behandelt werden, bevor eine Behandlung 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 diesem Arzneimittel 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 Tocilizumab gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit intestinalen Ulzerationen oder Divertikulitis in der Anamnese sollte dieses Arzneimittel 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, müssen 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 Tocilizumab 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 zum sofortigen Gebrauch bereitstehen. Wenn eine anaphylaktische Reaktion oder eine andere schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion/ schwerwiegende Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion auftritt, muss die Anwendung von Tocilizumab sofort abgebrochen und die Behandlung dauerhaft beendet werden.

Aktive Lebererkrankung und Leberfunktionsstörungen
Die Behandlung mit Tocilizumab, 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 Tocilizumab wurden häufig vorübergehende oder intermittierende, leichte und mäßige Erhöhungen der Lebertransaminasen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Tocilizumab 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 Ikterus, wurden mit Tocilizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Schwerwiegende Leberschädigung trat zwischen 2 Wochen und bis zu mehr als 5 Jahre nach Beginn der Therapie auf. Fälle von Leberversagen, die zu einer Lebertransplantation führten, wurden berichtet. Patienten müssen 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 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 Tocilizumab, 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, muss die Behandlung 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 Tocilizumab behandelt wurden und eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als 2 x 10^9 /l haben, wird ein Beginn der Behandlung nicht empfohlen. Bei Patienten mit niedriger Thrombozytenanzahl (z. B. Thrombozytenanzahl von unter 100 x 10^3/µl) muss vor Beginn einer Behandlung das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden. Bei Patienten mit RA, sJIA und pJIA, die eine ANC von < 0,5 x 10^9/l oder eine Thrombozytenanzahl von < 50 x 10^3/µl 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 Tocilizumab 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 pJIA und sJIA 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 muss bei Patienten mit RA, pJIA und sJIA 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 Tocilizumab ist bislang unbekannt.

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

Impfungen
Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit diesem Arzneimittel verabreicht werden, da die klinische Sicherheit noch nicht nachgewiesen wurde. In einer offenen randomisierten klinischen Prüfung zeigten erwachsene Patienten mit RA, die mit Tocilizumab 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 pJIA und sJIA, alle gemäß den aktuellen Impfempfehlungen notwendigen Impfungen erhalten, bevor eine Behandlung begonnen wird. Der Zeitraum zwischen der Impfung mit Lebendimpfstoffen und dem Beginn der Behandlung 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
Tocilizumab wurde nicht in Kombination mit TNF-Inhibitoren oder anderen biologischen Therapien bei Patienten mit RA, pJIA oder sJIA untersucht. Die Anwendung dieses Arzneimittels zusammen mit anderen biologischen Wirkstoffen wird nicht empfohlen.

Patienten mit COVID-19

- Die Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei der Behandlung von COVID-19-Patienten, die keine erhöhten CRP-Werte aufweisen, wurde nicht nachgewiesen, siehe Abschnitt 5.1.
- Dieses Arzneimittel darf 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 dieses Arzneimittel 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 Tocilizumab 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 Tocilizumab 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 x 10^9/l oder eine Thrombozytenanzahl von < 50 x 10^3/µl 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.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält nach Verdünnung mit 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung 230,6 mg Natrium pro maximaler Dosis von 800 mg, entsprechend 11,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Polysorbat 80 (E 433)
Dieses Arzneimittel enthält 2 mg Polysorbat 80 pro 80-mg-Durchstechflasche, 5 mg Polysorbat 80 pro 200-mg-Durchstechflasche und 10 mg Polysorbat 80 pro 400-mg-Durchstechflasche, entsprechend 0,5 mg/ml.
Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Dies ist bei Patienten mit bekannten Allergien zu berücksichtigen.

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, NSAs oder Corticosteroiden auf die Clearance von Tocilizumab.

Die Bildung der hepatischen CYP450-Enzyme wird durch Zytokine, wie IL-6, das 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, müssen 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 ($t_{½}$) 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 und bis zu 3 Monaten nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode 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 darf während der Schwangerschaft nicht 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. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit RoActemra verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt 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, z. B. Schwindel (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

RA, sJIA, pJIA und CRS

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Hypertonie und erhöhte ALAT.

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

COVID-19

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Erhöhung der Lebertransaminasen, Verstopfung und Harnwegsinfektion.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen und/oder aus Erfahrungen nach der Markteinführung von Tocilizumab, basierend auf Spontanmeldungen, Literaturfällen und Fällen aus nicht-interventionellen Studienprogrammen, sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 gemäß MedDRA-Systemorganklasse (SOC, *System Organ Class*) aufgelistet. Die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung basiert auf folgender Konvention: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Patienten mit RA

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-SOC	Häufigkeitskategorien mit bevorzugter Bezeichnung (PT)				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege	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			Hypothyreose		
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, Ikterus	Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag, Pruritus, Urtikaria		Stevens-Johnson-Syndrom[3]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nephrolithiasis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Peripheres Ödem, Überempfindlichkeitsreaktionen			

MedDRA-SOC	Häufigkeitskategorien mit bevorzugter Bezeichnung (PT)				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr 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 Tocilizumab in klinischen Studien erhalten haben.

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

Die folgenden Nebenwirkungen, die in Tabelle 2 nach MedDRA-SOC aufgelistet sind, wurden aus Ereignissen abgeleitet, die bei mindestens 3 % der mit Tocilizumab behandelten Patienten und häufiger als bei Patienten unter Placebo in der gepoolten, bezüglich der Sicherheit auswertbaren Population der klinischen Studien ML42528, WA42380 und WA42511 auftraten.

Tabelle 2: Liste der Nebenwirkungen[1] aus der gepoolten, bezüglich der Sicherheit auswertbaren Population, in den klinischen Studien zu Tocilizumab bei Patienten mit COVID-19[2]

MedDRA-SOC	Bevorzugte Bezeichnung und Häufigkeit 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.

Patienten mit sJIA oder pJIA
Die Nebenwirkungen von sJIA- und pJIA-Patienten, die mit Tocilizumab behandelt wurden, sind in Tabelle 3 aufgelistet und werden nach MedDRA-SOC aufgeführt. Die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung basiert auf folgender Konvention: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10) oder gelegentlich (≥ 1/1 000, < 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		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
	Infektionen der oberen Atemwege	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				
	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion		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] Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei pJIA-Patienten beinhalteten unter anderem Kopfschmerzen, Übelkeit und Hypotonie
[2] Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei sJIA-Patienten beinhalteten unter anderem Ausschlag, Urtikaria, Diarrhoe, epigastrische Beschwerden, Arthralgie und Kopfschmerzen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Patienten mit RA
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 Tocilizumab 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 Prüfungen 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 Behandlung wurden hauptsächlich als Komplikationen einer Divertikulitis, wie generalisierte purulente Peritonitis, Perforation des unteren Gastrointestinaltrakts, Fisteln und Abszesse, gemeldet.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion
In den 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen 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 (Ausschlag, 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 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.

Neutrophile Granulozyten
In den 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen 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 x 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 x 10^9/l entwickelte, geschah dies während der ersten 8 Wochen nach Beginn der Behandlung. Ein Rückgang unter 0,5 x 10^9/l wurde bei 0,3 % der Patien-

ten, 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 klinischen Prüfungen kam es bei 1,7 % der Patienten, die Tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs erhielten, zu einem Rückgang der Thrombozytenanzahl unter 100 x 10^3/µl 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 klinischen Prüfungen 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 x 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 x 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 x ULN und bei 0,4 % zu einer Erhöhung auf > 2 x 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 klinischen Prüfungen 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 Tocilizumab erhielten, anhaltende Erhöhungen des Gesamtcholesterins auf ≥ 6,2 mmol/l beobachtet, wobei es bei 15 % zu einer anhaltenden Erhöhung des LDL auf ≥ 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.

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

Patienten mit COVID-19
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 Tocilizumab intravenös 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 Tocilizumab intravenös erhielten, häufiger als bei Patienten, die Placebo erhielten, auf (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche
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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Patienten mit pJIA
Das Sicherheitsprofil von intravenös verabreichtem Tocilizumab 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. 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 %).

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion
Bei Patienten mit pJIA werden Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion 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 %) Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion 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 klinische Prüfung 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 x 10^9/l beobachtet.

Thrombozyten
Während routinemäßiger Laboruntersuchungen sank in der mit Tocilizumab behandelten Population bei 1 % der Patienten die Thrombozytenzahl auf ≤ 50 x 10^3/µl, 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 ≥ 3 x ULN und bei < 1 % der Patienten Erhöhungen der ASAT auf ≥ 3 x ULN auf.

Lipidwerte
Während routinemäßiger Laboruntersuchungen in Studie WA19977 mit intravenös verabreichtem Tocilizumab trat nach Baseline bei 3,4 % der Patienten eine Erhöhung des LDL-Cholesterinwertes auf ≥ 130 mg/dl und bei 10,4 % der Patienten eine Erhöhung des Gesamtcholesterinwertes auf ≥ 200 mg/dl auf, jeweils zu jedem Zeitpunkt der Prüfbehandlung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Patienten mit sJIA
Das Sicherheitsprofil von intravenös verabreichtem Tocilizumab 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 Tocilizumab (8 mg/kg oder 12 mg/kg, je nach Körpergewicht). Nach 12 Wochen oder zum Zeitpunkt der Umstellung von Placebo 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. 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 Tocilizumab 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 Tocilizumab 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.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion 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 klinischen Prüfung 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 Ausschlag, 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 klinischen Prüfung 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 von Tocilizumab 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 x 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 x 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 ≤ 100 x 10^3/µl.

In der offenen Verlängerungsphase kam es bei 3 % der Patienten in der Tocilizumab-Gruppe zu einer Verringerung der Thrombozytenzahl auf unter 100 x 10^3/µl, 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 ≥ 3 x 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 ≥ 3 x ULN.

Immunglobulin G
Die IgG-Spiegel fallen während der Behandlung ab. Bei 15 Patienten kam es zu einem gewissen Zeitpunkt während der klinischen Prüfung 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 kontinuierli-

che Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur limitierte Daten zu Überdosierungen mit Tocilizumab 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.

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 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-jährigen klinischen Prüfung 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 klinische Prüfung 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)

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

ACR - *American College of Rheumatology (ACR)*-Kriterien
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 ≤ 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 ≤ 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 Tocilizumab 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 klinische Prüfung 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 Adalimu-

mab 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
i.v. = intravenös
s.c. = subkutan
TCZ = Tocilizumab
ADA = Adalimumab

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 Nebenwirkungen im Tocilizumab-Arm entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Tocilizumab, und Nebenwirkungen 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-jährigen klinischen Prüfung 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 klinische Prüfung beurteilte die Wirksamkeit von 4 mg/kg oder 8 mg/kg Tocilizumab intravenös alle 4 Wochen in Kombination mit MTX, 8 mg/kg Tocilizumab intravenös. 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 (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 klinischen Prüfung 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				

	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
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*
TCZ – Tocilizumab
MTX – Methotrexat
ACR - *American College of Rheumatology* (ACR)-Kriterien
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 CRP ≥ 75 mg/l) qualifizierten sich für eine zweite Randomisierung, bei der sie entweder Tocilizumab intravenös 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, *standard deviation*] 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 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 (MAS) wurde nicht untersucht.

Patienten (mit oder ohne Behandlung mit MTX) 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 ≥ 30 kg Körpergewicht) oder 12 mg/kg (Patienten mit < 30 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 ≥ 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)

Ansprechrate	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 ≥ 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 ≥ 0,13) zeigten, signifikant höher als bei mit Placebo behandelten Patienten: 77 % *vs.* 19 % (p < 0,0001).

Laborparameter
Fünfzig 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).

Kinder und Jugendliche 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 intravenös alle vier Wochen. Patienten < 30 kg wurden mittels Randomisierung im Verhältnis 1:1 entweder Dosierungen zu 8 mg/kg oder 10 mg/kg intravenös für insgesamt 4 Dosen, verabreicht alle 4 Wochen, zugeteilt. Patienten, die Teil I der klinischen Prüfung 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 klinischen Prüfung 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 klinischen Prüfung 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 1) 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 Tocilizumab) 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 Tocilizumab -Therapie erhielten, eine JIA ACR-30 oder höher erreicht hatten.

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

Ansprechrate	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 klinischen Prüfung)

	Placebo		Gesamt TCZ	
Behandlung mit Biologika	**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)

TCZ = Tocilizumab

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 Tocilizumab 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 notwendig waren und für die Behandlung keine weiteren Arzneimittel außer Tocilizumab 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 Tocilizumab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung des CAR- T-Zell-induzierten Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) gewährt.

COVID-19
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tocilizumab 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

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 ± 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 × µg/ml, minimale Serumkonzentration (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 µg/ml und maximale Serumkonzentration (C_{max}) = 182 ± 50,4 µg/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 ± Standardabweichung (SD) der AUC, der C_{min} und der C_{max} von Tocilizumab im Steady State bei 50 000 ± 16 800 h × µg/ml, beziehungsweise bei 24,4 ± 17,5 µg/ml und 226 ± 50,3 µg/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 ± 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 × µg/ml, Konzentration an Tag 28 (C_{Tag28}) = 0,934 (1,93) µg/ml und maximale Konzentration (C_{max}) = 154 (34,9) µg/ml. Die AUC_{0-28}, C_{Tag28} bzw. C_{max} nach zwei Dosen von 8 mg/kg Tocilizumab im Abstand von 8 Stunden wurden ebenfalls geschätzt (vorausberechneter Mittelwert ± SD): 42 240 (11 520) h × µg/ml, 8,94 (8,5) µg/ml bzw. 296 (64,7) µg/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 (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) 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 intravenös. 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 intravenös alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenös alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von < 30 kg), 162 mg subkutan einmal pro Woche (Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg) oder 162 mg subkutan alle 10 Tage oder alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht unter 30 kg) behandelt wurden.

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

Tocilizumab PK-Parameter	8 mg/kg q2w ≥ 30 kg	12 mg/kg q2w < 30 kg
C_{max} (µg/ml)	256 ± 60,8	274 ± 63,8
C_{min} (µg/ml)	69,7 ± 29,1	68,4 ± 30,0
C_{mittel} (µg/ml)	119 ± 36,0	123 ± 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 (Körpergewicht < 30 kg) und 8 mg/kg q2w (Körpergewicht ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ± SD bei Steady State nach intravenöser Anwendung bei pJIA

Tocilizumab PK-Parameter	8 mg/kg q4w ≥ 30 kg	10 mg/kg q4w < 30 kg
C_{max} (µg/ml)	183 ± 42,3	168 ± 24,8
C_{trough} (µg/ml)	6,55 ± 7,93	1,47 ± 2,44
C_{mean} (µg/ml)	42,2 ± 13,4	31,6 ± 7,84
Akkumulation C_{max}	1,04	1,01
Akkumulation C_{trough}	2,22	1,43
Akkumulation C_{mean} oder AUC_{τ}*	1,16	1,05

* τ = 4 Wochen bei intravenösen Schemata

Nach intravenöser Anwendung waren bei der Dosierung von 10 mg/kg (Körpergewicht < 30 kg) bis Woche 12 und bei der Dosierung von 8 mg/kg (Körpergewicht ≥ 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 ≥ 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

Saccharose
Polysorbat 80 (E 433)
Dinatriumhydrogenphosphat 12 H_2O (zur pH-Einstellung)
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (zur pH-Einstellung)
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
3 Jahre

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 muss 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 des Arzneimittels sind eine sterile Nadel und Spritze zu verwenden.

Erwachsene 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, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge 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.

Kinder und Jugendliche
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, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge 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, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge 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, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge 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.

Nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) ist RoActemra mit Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen (PE) und Polypropylen (PP) kompatibel.

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. ZULASSUNGSNUMMERN

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

Februar 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

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