1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

RoActemra ist ein rekombinanter, humanisierter, anti-humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Subklasse G1 (IgG1).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder Fertigpen mit 162 mg/0,9 ml enthält 0,18 mg (0,2 mg/ml) Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion) in einem Fertigpen (ACTPen).

Farblose bis schwach gelbe Lösung mit einem pH-Wert von 5,5 – 6,5 und einer Osmolalität von 200 – 372 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 RA, 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.

Systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA)
RoActemra ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 12 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 als Monotherapie (falls eine MTX-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Therapie mit MTX unangemessen erscheint) 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 12 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.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

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

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

Dosierung

Patienten mit RA

Die empfohlene Dosierung beträgt 162 mg subkutan einmal pro Woche.

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

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

Patienten mit RZA

Die empfohlene Dosierung beträgt 162 mg subkutan einmal wöchentlich in Kombination mit einer Ausschleichtherapie der Glucocorticoide. Dieses Arzneimittel kann nach Absetzen der Glucocorticoide als Monotherapie angewendet werden. Tocilizumab-Monotherapie sollte nicht zur Behandlung akuter Rezidive angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Patienten mit RA und RZA

Dosisanpassungen aufgrund von Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4).

- Leberenzymabweichungen

Laborwert	Vorgehen
> 1 bis 3 x oberer Normalwert (ULN, *upper limit of normal*)	Dosisanpassung der gleichzeitig verabreichten DMARDs (RA) oder immunmodulatorischen Wirkstoffe (RZA), falls angemessen. Im Falle anhaltender Erhöhungen innerhalb dieser Bandbreite, Häufigkeit der Dosis der Tocilizumab Injektion auf einmal alle zwei Wochen verringern oder Unterbrechung der Behandlung, bis sich Alaninaminotransferase (ALAT) oder Aspartataminotransferase (ASAT) normalisiert haben. Neubeginn mit wöchentlicher Injektion oder einmal alle zwei Wochen, wie klinisch angemessen.
> 3 bis 5 x ULN	Unterbrechung der Behandlung bis < 3 x ULN und Befolgen der obenstehenden Empfehlungen für Werte > 1 bis 3 x ULN. Bei anhaltenden Erhöhungen von > 3 x ULN (bestätigt durch wiederholte Untersuchung, siehe Abschnitt 4.4), Absetzen 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 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 alle zwei Wochen und Steigerung auf wöchentliche Injektion, 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 alle zwei Wochen und Steigerung auf wöchentliche Injektion, wie klinisch angemessen.
< 50	Absetzen der Behandlung

Patienten mit RA und RZA

Versäumte Dosis

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

Wochen angewendete Injektion von Tocilizumab um 7 Tage oder weniger versäumt, sollte er/sie angewiesen werden, die versäumte Dosis sofort und die nächste Dosis am nächsten geplanten Termin anzuwenden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten > 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Tocilizumab wurde bei Patienten mit 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

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

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

Patienten mit sJIA

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

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

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

Patienten mit pJIA

Die empfohlene Dosierung bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Mindestgewicht von 30 kg beträgt subkutan 162 mg einmal alle 2 Wochen und bei Patienten, die weniger als 30 kg wiegen, subkutan 162 mg alle 3 Wochen.

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

Patienten mit sJIA und pJIA

Dosisanpassungen aufgrund von Laborauffälligkeiten

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

- Leberenzymveränderungen

Laborwert	Vorgehen
> 1 bis 3 x ULN	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Im Falle anhaltender Erhöhungen innerhalb dieser Bandbreite: Unterbrechung von 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 oder pJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, muss auf Grundlage einer medizinischen Beurteilung 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 sJIA oder pJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, muss auf Grundlage einer medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten erfolgen.

- Niedrige Thrombozytenanzahl

Laborwert (Zellen x 10^3/µl)	Vorgehen
50 bis 100	Dosisanpassung des gleichzeitig verabreichten MTX, falls angemessen Unterbrechung der Anwendung von 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 oder pJIA aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, muss auf Grundlage einer medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten erfolgen.

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

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

Verfügbare Daten der intravenösen Darreichungsform deuten darauf hin, dass innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Therapie mit 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.

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

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

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

Der Fertigpen darf nicht geschüttelt werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Alle Indikationen
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 von diesem Arzneimittel Vorsicht walten lassen.

Bei Patienten, die eine Therapie mit immunsuppressiven Wirkstoffen, wie Tocilizumab, 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 oder pJIA müssen darüber informiert werden, dass sie ihren Arzt umgehend kontaktieren müssen, sobald Symptome auftreten, die mit einer Infektion in Verbindung gebracht werden können, um eine rasche Abklärung und angemessene Behandlung sicherzustellen.

Tuberkulose
Wie auch für andere biologische Therapien empfohlen wird, müssen alle Patienten vor Beginn der Behandlung mit Tocilizumab auf eine latente Tuberkulose (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 und Eltern/Erziehungsberechtigte von Patienten mit sJIA oder pJIA 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 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, einschließlich Anaphylaxie, wurden in Zusammenhang mit Tocilizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen können bei Patienten, die während vorangegangener Behandlung mit Tocilizumab Überempfindlichkeitsreaktionen hatten, schwerer und potenziell tödlich verlaufen, auch wenn sie eine Prämedikation mit Corticosteroiden und Antihistaminika erhielten. Wenn eine anaphylaktische Reaktion oder eine andere schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, muss die Anwendung von Tocilizumab sofort abgebrochen, eine geeignete Therapie eingeleitet 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 ALAT oder ASAT > 5 x ULN vor Behandlungsbeginn wird eine Behandlung nicht empfohlen.

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

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

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

Lipidwerte
Erhöhungen der Lipidwerte, wie z. B. Gesamtcholesterin, Low Density Lipoprotein (LDL), High Density Lipoprotein (HDL) und Triglyceride, wurden bei Patienten, die mit 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 allen Patienten eine Überprüfung der Lipidwerte erfolgen. Die Patienten sollten gemäß lokaler Therapieleitlinien für Hyperlipidämien behandelt werden.

Neurologische Störungen
Ärzte müssen aufmerksam auf Symptome achten, die möglicherweise auf den Beginn einer demyelinisierenden Erkrankung des zentralen Nervensystems hindeuten könnten. Das Risikopotenzial für das Auftreten einer Demyelinisierung des zentralen Nervensystems durch 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 pädiatrische und ältere Patienten, 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 untersucht. Die Anwendung von diesem Arzneimittel zusammen mit anderen biologischen Wirkstoffen wird nicht empfohlen.

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

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.

Polysorbat 80 (E 433)
Dieses Arzneimittel enthält 0,18 mg Polysorbat 80 pro 162 mg/0,9 ml Fertigpen, entsprechend 0,2 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 bei RA-Patienten kein Einfluss von MTX, NSAs oder Corticosteroiden auf die Clearance von Tocilizumab. Bei RZA-Patienten wurden keine Auswirkungen von kumulativen Corticosteroid-Dosen auf die Tocilizumab Exposition beobachtet.

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 klinischen Prüfung 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 ($t_{1/2}$) kann die Wirkung von Tocilizumab auf die CYP450-Enzymaktivität mehrere Wochen nach dem Ende der Therapie persistieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während 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

Tocilizumab 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
Das Sicherheitsprofil wurde anhand der Daten von 4 510 Patienten erstellt, die in klinischen Studien Tocilizumab erhalten haben. Die meisten dieser Patienten nahmen an klinischen Prüfungen mit erwachsenen RA-Patienten teil (n = 4 009), die restlichen Daten stammen aus klinischen Prüfungen zu RZA (n = 149), pJIA (n = 240) und sJIA (n = 112). Das Sicherheitsprofil von Tocilizumab ist über diese Indikationen hinweg ähnlich und nicht zu unterscheiden.

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

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

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

Tabelle 1: Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die bei mit Tocilizumab behandelten Patienten 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				Arzneimittelinduzierte 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	Reaktion an der Injektionsstelle	Peripheres Ödem, Überempfindlichkeitsreaktion			
Untersuchungen		Erhöhung der Lebertransaminasen, Gewichtszunahme, Erhöhung des Gesamtbilirubins*			

* Beinhaltet Erhöhungen, die als Teil von routinemäßigen Laboruntersuchungen gesammelt wurden (siehe Text unten)
[1] Siehe Abschnitt 4.3
[2] Siehe Abschnitt 4.4
[3] Diese Nebenwirkung wurde durch Überwachung nach der Markteinführung festgestellt, in kontrollierten klinischen Studien jedoch nicht beobachtet. Die Häufigkeitskategorie wurde als die obere Grenze des 95-%-Konfidenzintervalls geschätzt, das auf Basis der Gesamtzahl an Patienten berechnet wurde, die Tocilizumab in klinischen Studien erhalten haben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (subkutane Anwendung)

Patienten mit RA

Die Sicherheit der subkutanen Anwendung von Tocilizumab bei Patienten mit RA wurde in der doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studie SC-I untersucht. Bei der Studie SC-I handelt es sich um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von 162 mg subkutan, einmal wöchentlich verabreicht, mit 8 mg/kg intravenös bei 1 262 Patienten mit RA verglichen wurden. Alle Patienten erhielten eine Basismedikation mit nicht-biologischen DMARDs. Die für subkutan verabreichtes Tocilizumab beobachtete Sicherheit und Immunogenität stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil von intravenös verabreichtem Tocilizumab überein, und es wurden keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet (siehe Tabelle 1). In den Armen mit der subkutanen Darreichungsform wurde im Vergleich zu den subkutanen Placebo-Injektionen in den Armen mit der intravenösen Darreichungsform ein häufigeres Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In der Studie SC-I betrug während des 6-monatigen kontrollierten Zeitraums die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle

bei der Anwendung von Tocilizumab subkutan 10,1 % (64/631) und bei der Anwendung von Placebo subkutan (intravenöse Gruppe) 2,4 % (15/631) bei wöchentlichen Injektionen. Diese Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Pruritus, Schmerzen und Hämatom) waren von leichtem bis mäßigem Schweregrad. Die Mehrzahl ging ohne Behandlung zurück und keine der Reaktionen erforderte ein Absetzen des Arzneimittels.

Immunogenität

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

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

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

Neutrophile Granulozyten

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

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

Thrombozyten
In der 6-monatigen kontrollierten klinischen Studie SC-I mit Tocilizumab sank während routinemäßiger Laboruntersuchungen bei keinem der Patienten mit wöchentlicher subkutaner Dosis die Thrombozytenzahl auf ≤ 50 x 10^3/µl.

Erhöhung der Lebertransaminasen
In der 6-monatigen kontrollierten klinischen Studie SC-I mit Tocilizumab traten während routinemäßiger Laboruntersuchungen bei 6,5 % der Patienten mit wöchentlicher subkutaner Dosis Erhöhungen der ALAT auf ≥ 3 x ULN und bei 1,4 % der Patienten Erhöhungen der ASAT auf ≥ 3 x ULN auf.

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

Patienten mit sJIA
Das Sicherheitsprofil von Tocilizumab subkutan wurde bei 51 pädiatrischen Patienten (im Alter zwischen 1 und 17 Jahren) mit sJIA untersucht. Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei Patienten mit sJIA ähnlich denen, die bei Patienten mit RA beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

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

Abnormale Laborwerte
Während der 52-wöchigen offenen klinischen Prüfung mit Tocilizumab subkutan (WA28118) kam es bei 23,5 % der mit Tocilizumab subkutan behandelten Patienten zu einem Rückgang der Neutrophilenzahl auf unter 1 x 10^9/l. Bei 2 % der mit Tocilizumab subkutan behandelten Patienten trat ein Rückgang der Thrombozytenzahl auf < 100 x 10^3/µl auf. Eine Erhöhung der ALAT bzw. ASAT auf ≥ 3 x ULN trat bei 9,8 % bzw. 4,0 % der mit Tocilizumab subkutan behandelten Patienten auf.

Lipidwerte
Während der 52-wöchigen offenen klinischen Prüfung mit Tocilizumab subkutan (WA28118) kam es bei 23,4 % bzw. 35,4 % der Patienten zu einer Post-Baseline-Erhöhung des LDL-Cholesterinwertes auf ≥ 130 mg/dl bzw. des Gesamtcholesterinwertes auf ≥ 200 mg/dl, jeweils zu jedem Zeitpunkt der Studienbehandlung.

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

Infektionen
In der klinischen Prüfung mit der subkutanen Anwendung von Tocilizumab war die Infektionsrate bei Patienten mit pJIA, die mit Tocilizumab subkutan behandelt wurden, vergleichbar mit der Rate bei Patienten mit pJIA, die mit Tocilizumab intravenös behandelt wurden.

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

Immunogenität
In der klinischen Prüfung mit Tocilizumab subkutan entwickelten 5,8 % (3/52) der Patienten positive neutralisierende Anti-Tocilizu-

mab-Antikörper ohne Auftreten einer schwerwiegenden oder klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion. Von diesen drei Patienten beendete einer die klinische Prüfung daraufhin. Es wurde keine Korrelation zwischen Antikörperentwicklung und klinischem Ansprechen oder Nebenwirkungen beobachtet.

Abnormale Laborwerte
Während der Routinelaborüberwachung in der gesamten mit Tocilizumab behandelten Population kam es bei 15,4 % der mit Tocilizumab subkutan behandelten Patienten zu einem Rückgang der Neutrophilenzahl auf unter 1 x 10^9/l. Eine Erhöhung der ALAT bzw. ASAT auf ≥ 3 x ULN trat bei 9,6 % bzw. 3,8 % der mit Tocilizumab subkutan behandelten Patienten auf. Bei keinem der mit Tocilizumab subkutan behandelten Patienten trat ein Rückgang der Thrombozytenzahl auf ≤ 50 x 10^3/µl auf.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (intravenöse Anwendung)
Patienten mit RA
Die Sicherheit von Tocilizumab wurde in 5 doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studien und deren Verlängerungsphasen untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Die gesamte in kontrollierten Studien behandelte Population (*all control population*) setzt sich aus allen Patienten aus den doppelblinden Phasen jeder Hauptstudie ab Randomisierung bis entweder zur ersten Änderung des Behandlungsregimes oder bis zum Ablauf von zwei Jahren zusammen. Die kontrollierte Phase dauerte bei vier der klinischen Prüfungen 6 Monate und bei einer klini-

schen Prüfung bis zu 2 Jahre. In den doppelblinden, kontrollierten klinischen Prüfungen erhielten 774 Patienten Tocilizumab 4 mg/kg in Kombination mit MTX, 1 870 Patienten erhielten Tocilizumab 8 mg/kg in Kombination mit MTX/anderen DMARDs und 288 Patienten erhielten Tocilizumab 8 mg/kg als Monotherapie.

Die gesamte mit Tocilizumab behandelte Population *(all exposure population)* setzt sich aus allen Patienten zusammen, die mindestens eine Dosis Tocilizumab entweder in der doppelblinden, kontrollierten Phase oder in der offenen Verlängerungsphase der klinischen Prüfungen erhalten haben. Von den 4 009 Patienten dieser Population erhielten 3 577 eine Behandlung für mindestens 6 Monate, 3 296 für mindestens 1 Jahr, 2 806 für mindestens 2 Jahre und 1 222 für 3 Jahre.

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 ebenfalls 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 Therapie mit Tocilizumab 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 intravenös 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 Patienten, die Tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs erhielten, beobachtet. Infektionen mit gleichzeitig auftretender Neutropenie sind berichtet worden.

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

Thrombozyten
In den 6-monatigen kontrollierten 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 Studien wurde häufig eine Erhöhung der Lipidwerte, wie Gesamtcholesterin, Triglyceride, LDL-Cholesterin und/oder HDL-Cholesterin, beobachtet. Bei den routinemäßigen Laboruntersuchungen wurden bei circa 24 % der Patienten, die in klinischen Studien 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 erhöhten Lipidwerte sprachen auf eine Behandlung mit Lipidsenkern an.

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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 intravenös verabreichte Dosis von 40 mg/kg erhielt. Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen
In klinischen Prüfungen zur RA mit Tocilizumab 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.

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

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

Subkutane Anwendung
Patienten mit RA

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

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

Klinisches Ansprechen
In der Studie SC-I wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA untersucht, die ein unzureichendes klinisches Ansprechen auf ihre bestehende rheumatologische Behandlung, einschließlich einem oder mehreren DMARD(s), hatten. Ungefähr 20 % dieser Patienten hatten in der Anamnese ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens einen TNF-Inhibitor. In der Studie SC-I wurden 1 262 Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder Tocilizumab subkutan 162 mg einmal pro Woche oder Tocilizumab intravenös 8 mg/kg alle vier Wochen, jeweils in Kombination mit nicht-biologischen DMARD(s), zugeteilt. Der primäre Endpunkt der klinischen Prüfung war der Unterschied im Anteil der Patienten, die ein ACR20-Ansprechen in Woche 24 erreichten. Die Ergebnisse der Studie SC-I sind in Tabelle 2 dargestellt.

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

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

DMARD = *Disease modifying anti-rheumatic drug*
TCZ = Tocilizumab
i.v. = intravenös
s.c. = subkutan
[a] Per-Protokoll-Population

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

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

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

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

Gesundheitsbezogene Ergebnisse und Lebensqualität
In Studie SC-I betrug der mittlere Abfall des HAQ-DI vom Ausgangswert bis Woche 24 sowohl im subkutanen als auch intravenösen Arm 0,6. Der Anteil an Patienten, die in Woche 24 eine klinisch relevante Verbesserung in Bezug auf den HAQ-DI Score hatten (Veränderung vom Ausgangswert von ≥ 0,3 Einheiten), war im subkutanen (65,2 %) und intravenösen (67,4 %) Arm vergleichbar, mit einem gewichteten Unterschied der Anteile von -2,3 % (95-%-KI -8,1; 3,4). Beim SF-36 betrug die mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 des Scores der mentalen Komponente im subkutanen Arm 6,22 und im intravenösen Arm 6,54; die Veränderung des Scores der physischen Komponente war ebenfalls vergleichbar mit 9,49 im subkutanen Arm und 9,65 im intravenösen Arm.

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

Subkutane Anwendung
Patienten mit sJIA

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

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

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

Subkutane Anwendung
Patienten mit pJIA

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

Geeignete Patienten erhielten Tocilizumab in Abhängigkeit von ihrem Körpergewicht. Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg (n = 25) erhielten 162 mg Tocilizumab alle zwei Wochen (q2w) und Patienten mit einem Körpergewicht von unter 30 kg (n = 27) erhielten 162 mg Tocilizumab alle drei Wochen (q3w) über 52 Wochen. Von diesen 52 Patienten waren 37 (71 %) behandlungs-naiv und 15 (29 %) hatten bereits Tocilizumab intravenös erhalten und wechselten zu Studienbeginn zu Tocilizumab subkutan.

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

Exploratorische Wirksamkeitsergebnisse zeigten, dass Tocilizumab subkutan den medianen *Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS)-71 bei behandlungs-naiven Patienten verbesserte und bei Patienten, die von der intravenösen zu der subkutanen Behandlung mit Tocilizumab wechselten, den medianen JADAS-71 über die gesamte Studienlaufzeit in beiden Körpergewichts-Gruppen (unter 30 kg und ≥ 30 kg) aufrecht erhielt.

Subkutane Anwendung
Patienten mit RZA

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

Es wurden 251 Patienten mit beginnender oder rezidivierender RZA aufgenommen und einer von vier Behandlungsgruppen zugewiesen. Die klinische Prüfung bestand aus einem 52-wöchigen, verblindeten Zeitraum (Teil 1), gefolgt von einem 104-wöchigen offenen Erweiterungszeitraum (Teil 2). Der Zweck von Teil 2 war die Beschreibung der Langzeitsicherheit und der anhaltenden Wirksamkeit nach einer 52-wöchigen Tocilizumab-Therapie sowie die Untersuchung der Rezidivrate und der Notwendigkeit einer The-

rapie über 52 Wochen hinaus. Außerdem sollten Erkenntnisse darüber gewonnen werden, inwieweit durch dieses Arzneimittel langfristig der Corticosteroideinsatz reduziert werden kann.

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

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

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

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

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

s.c. = subkutan

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

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

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter, überlegener Behandlungseffekt zugunsten von Tocilizumab gegenüber Placebo zur Erreichung einer steroidfreien anhaltenden Remission in Woche 52 unter Tocilizumab plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie im Vergleich zu Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie und zu Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie.

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

Sekundäre Endpunkte

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

Kumulative Glucocorticoid-Dosis

Die kumulative Prednison-Dosis in Woche 52 war signifikant niedriger in den beiden Tocilizumab-Gruppen verglichen mit den beiden Placebo-Gruppen (Tabelle 4). In einer separaten Analyse der Patienten, die während der ersten 52 Wochen Prednison als Bedarfsmedikation (Escape) zur Behandlung von RZA-Schüben erhalten hatten, variierte die kumulative Prednison-Dosis stark. Der Median der Dosen für Patienten, die eine Escape-Therapie mit Glucocorticoiden in den Gruppen mit Tocilizumab wöchentlich bzw. alle 2 Wochen erhielten, lagen bei 3 129,75 mg bzw. 3 847 mg. Beide Werte sind deutlich niedriger als der Median der unter der Escape-Glucocorticoid-Therapie verwendeten Dosen in den Gruppen mit Placebo plus 26 Wochen bzw. Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie von 4 023,5 mg bzw. 5 389,5 mg.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse der Studie WA28119

	Placebo + 26 Wochen Prednison-Ausschleich-therapie n = 50	Placebo + 52 Wochen Prednison-Ausschleich-therapie n = 51	Tocilizumab 162 mg subkutan wöchentlich + 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie n = 100	Tocilizumab 162 mg subkutan alle 2 Wochen + 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie n = 49
Primärer Endpunkt				

	Placebo + 26 Wochen Prednison-Ausschleich-therapie n = 50	Placebo + 52 Wochen Prednison-Ausschleich-therapie n = 51	Tocilizumab 162 mg subkutan wöchentlich + 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie n = 100	Tocilizumab 162 mg subkutan alle 2 Wochen + 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie n = 49
****Anhaltende Remission (Tocilizumab-Gruppen *vs.* Placebo + 26)				
Responder in Woche 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Nicht korrigierte Unterschiede in Anteilen (99,5-%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
Wichtigster sekundärer Endpunkt				
Anhaltende Remission (Tocilizumab-Gruppen *vs.* Placebo + 52)				
Responder in Woche 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Nicht korrigierte Unterschiede in Anteilen (99,5-%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %** (10,41; 60,41)
Weitere sekundäre Endpunkte				
Zeit bis zum ersten RZA-Schub[1] (Tocilizumab-Gruppen *vs.* Placebo + 26) HR (99-%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Zeit bis zum ersten RZA-Schub[1] (Tocilizumab-Gruppen *vs.* Placebo + 52) HR (99-%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Zeit bis zum ersten RZA-Schub[1] (Patienten mit Rezidiv; Tocilizumab-Gruppen *vs.* Placebo + 26) HR (99-%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Zeit bis zum ersten RZA-Schub[1] (Patienten mit Rezidiv; Tocilizumab-Gruppen *vs.* Placebo + 52) HR (99-%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Zeit bis zum ersten RZA-Schub[1] (Patienten mit Krankheitsbeginn; Tocilizumab-Gruppen *vs.* Placebo + 26) HR (99-%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Zeit bis zum ersten RZA-Schub[1] (Patienten mit Krankheitsbeginn; Tocilizumab-Gruppen *vs.* Placebo + 52) HR (99-%-KI)	Entfällt.	Entfällt.	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Kumulative Glucocorticoid-Dosis (mg) *Median in Woche 52 (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo + 26[2])* *Median in Woche 52 (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo + 52[2])*	3 296,00 Entfällt.	Entfällt. 3 817,50	1 862,00* 1 862,00*	1 862,00* 1 862,00*
Explorative Endpunkte				
Annualisierte Rezidivrate, Woche 52[§] Mittel (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001
** p < 0,005 (Signifikanzschwellenwert für primäre und wichtigste sekundäre Prüfungen auf Überlegenheit)
*** Beschreibender *p*-Wert < 0,005
**** Schub: Wiederauftreten von RZA-Anzeichen oder -Symptomen und/oder ESR ≥ 30 mm/h – Erhöhung der Prednison-Dosis nötig
Remission: Abwesenheit von Schüben und Normalisierung des CRP
Anhaltende Remission: Remission von Woche 12 bis Woche 52 – Patienten müssen die im Protokoll definierte Prednison-Ausschleichtherapie einhalten
[1] Analyse der Zeit (in Tagen) zwischen klinischer Remission und erstem Krankheitsschub
[2] p-Werte werden mit einer Van-Elteren-Analyse für nicht parametrische Daten bestimmt
[§] Es wurden keine statistischen Analysen durchgeführt
HR = Hazard Ratio
KI = Konfidenzintervall
s.c. = subkutan

Behandlungsergebnisse bezüglich der Lebensqualität
In Studie WA28119 wurden die Ergebnisse des Fragebogens SF-36 in körperliche und mentale Gesamtwerte (physical/mental

component summary scores, PCS bzw. MCS) unterteilt. Die mittlere Veränderung des PCS von Studienbeginn bis Woche 52 war in den Gruppen mit Tocilizumab wöchentlich und alle 2 Wochen höher (stärkere Verbesserung) [4,10 bzw. 2,76] als in den beiden Placebo-Gruppen [Placebo plus 26 Wochen: -0,28, Placebo plus 52 Wochen: -1,49]. Allerdings zeigte nur der Vergleich zwischen der Gruppe mit Tocilizumab wöchentlich plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie und der Gruppe mit Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie (5,59; 99-%-KI: 8,6; 10,32) einen statistisch signifikanten Unterschied (p = 0,0024). Die mittlere Veränderung des MCS von Studienbeginn bis Woche 52 war in den Gruppen mit Tocilizumab wöchentlich und alle 2 Wochen höher [7,28 bzw. 6,12] als in der Gruppe mit Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie [2,84] (allerdings waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant [p = 0,0252 für wöchentlich, p = 0,1468 für alle 2 Wochen] und ähnlich hoch wie in der Gruppe mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie [6,67].

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

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

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

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

Intravenöse Anwendung
Patienten mit RA

Klinische Wirksamkeit
Die Wirksamkeit von Tocilizumab in Hinblick auf eine Linderung von Anzeichen und Symptomen einer RA wurde in fünf randomisierten, doppelblinden, multizentrischen klinischen Prüfungen 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 klinischen Prüfungen war der Anteil der Patienten, die in Woche 24 ein ACR20-Ansprechen erreichten.

In Studie I wurden 673 Patienten untersucht, die während 6 Monaten vor der Randomisierung nicht mit MTX behandelt worden waren und die eine vorangegangene Behandlung mit MTX nicht aufgrund klinisch bedeutender toxischer Wirkungen oder mangelndem Ansprechen abgebrochen hatten. Die Mehrzahl der Patienten (67 %) war MTX-naiv. 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 ACR20-Ansprechens erfüllten. Zusätzliche primäre Endpunkte waren die Prävention von Gelenkschädigungen und die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit in Woche 52 und Woche 104.

In Studie III wurden 623 Patienten untersucht, die ein unzureichendes klinisches Ansprechen auf MTX hatten. Dosen von 4 mg/kg oder 8 mg/kg 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 klinischen Prüfungen hatten Patienten, die mit 8 mg/kg Tocilizumab behandelt wurden, nach 6 Monaten ein statistisch signifikant höheres ACR20, 50, 70 Ansprechen im Vergleich zu denen in den Kontrollgruppen (Tabelle 5). In Studie I wurde die Überlegenheit von 8 mg/kg 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 klinischen Prüfungen signifikante Verbesserungen aller einzelner Komponenten des ACR-Ansprechens gesehen: der Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, der allgemeinen Beurteilung durch den Patienten und den Arzt, dem Ausmaß körperlicher Funktionseinschränkungen anhand des Index-Scores, der Schmerzbeurteilung und dem CRP.

Die Patienten in den Studien I – V hatten zu Beginn der Behandlung einen mittleren *Disease Activity Score* (DAS28) von 6,5 – 6,8. Bei den Patienten, die mit Tocilizumab behandelt wurden, wurden signifikante Reduktionen um 3,1 – 3,4 des zu Beginn der Behandlung bestimmten DAS28 (durchschnittliche Verbesserung) beobachtet, verglichen mit denen bei den Patienten in der Kontrollgruppe (1,3 - 2,1). Der Anteil der Patienten, die in Woche 24 eine DAS28-Remission (DAS28 < 2,6) erreichten, war bei den Patienten, die 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 ACR20, 50 und 70 Ansprechen erreichten, in der Gruppe, die mit 8 mg/kg Tocilizumab plus DMARD behandelt wurde, signifikant höher (59 % *vs.* 50 %, 37 % *vs.* 27 %, 18 % *vs.* 11 %) als bei der, die mit 4 mg/kg Tocilizumab plus DMARD behandelt wurde (p < 0,03). Der Anteil der Patienten, die eine DAS28-Remission (DAS28 < 2,6) erreichten, lag bei Patienten, die 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 5: ACR-Ansprechen in kontrollierten klinischen Prüfungen 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
ACR20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

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

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

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

In der offenen Verlängerung der Studie II wurde die Hemmung der Progression struktureller Gelenkschäden bei Patienten, die 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 6: Mittelwerte der radiologischen Veränderungen während 52 Wochen in Studie II

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

PBO - Placebo
MTX - Methotrexat
TCZ - Tocilizumab
JSN - Gelenkspaltverengung (JSN, *joint space narrowing*)
* - p ≤ 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 Adalimumab im Hinblick auf die Kontrolle der Krankheitsaktivität, ab Baseline bis Woche 24, für den primären Endpunkt der Veränderung des DAS28 und auch für alle sekundären Endpunkte (siehe Tabelle 7) beobachtet.

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse für Studie VI (WA19924)

	ADA + Placebo (i.v.) n = 162	TCZ + Placebo (s.c.) n = 163	p-Wert [a]
Primärer Endpunkt – Mittlere Veränderung ab Baseline in Woche 24			
DAS28 (bereinigter Mittelwert)	-1,8	-3,3	
Unterschied im bereinigten Mittelwert (95-%-KI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Sekundäre Endpunkte – Anteil der Patienten mit Ansprechen in Woche 24 [b]			
DAS28 < 2,6; n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2; n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20-Ansprechen, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50-Ansprechen, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70-Ansprechen, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

[a] p-Wert ist adjustiert in Bezug auf Region und Dauer der RA für alle Endpunkte und zusätzlich für den Baseline-Wert aller stetigen Endpunkte.
[b] Patienten mit fehlenden Daten wurden als Therapie-Versager (*non-responder*) gewertet.
Multiplizität unter Anwendung der Bonferroni-Holm-Methode kontrolliert
i.v. = intravenös
s.c. = subkutan
ADA = Adalimumab
TCZ = Tocilizumab

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Intravenöse Anwendung
Patienten mit RA

Die Pharmakokinetik von Tocilizumab wurde anhand einer Analyse zur Populationspharmakokinetik, basierend auf den Daten von 3 552 Patienten mit RA, die während 24 Wochen entweder alle 4 Wochen mit einer einstündigen Infusion von 4 mg/kg oder 8 mg/kg Tocilizumab oder mit 162 mg Tocilizumab subkutan einmal wöchentlich oder jede zweite Woche behandelt wurden, bestimmt.

Die folgenden Parameter (vorausberechneter Mittelwert ± 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 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 pro Infusion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

Linearität/Nicht-Linearität
Die pharmakokinetischen Parameter von 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.

Subkutane Anwendung
Die Pharmakokinetik von Tocilizumab wurde anhand einer Analyse zur Populationspharmakokinetik basierend auf den Daten von 3 552 Patienten mit RA, die einmal pro Woche mit 162 mg subkutan, alle 2 Wochen mit 162 mg subkutan oder einmal alle 4 Wochen mit entweder 4 mg/kg oder 8 mg/kg intravenös über 24 Wochen behandelt wurden, bestimmt.

Die pharmakokinetischen Parameter von Tocilizumab veränderten sich im Zeitverlauf nicht. Der vorausberechnete Mittelwert ± Standardabweichung (SD) der AUC_{1Woche} im Steady State, von C_{min} und von C_{max} von Tocilizumab 162 mg wöchentlich subkutan lagen bei jeweils 7 970 ± 3 432 h × µg/ml, 43,0 ± 19,8 µg/ml und 49,8 ± 21,0 µg/ml. Für AUC, C_{min} und C_{max} lag das Akkumulationsverhältnis bei jeweils 6,32, 6,30 und 5,27. Für AUC, C_{min} und C_{max} wurde Steady-State nach 12 Wochen erreicht.

Für die Dosis von 162 mg alle zwei Wochen lag der vorausberechnete Mittelwert ± Standardabweichung (SD) der $AUC_{2Wochen}$ im Steady State, für C_{min} und für C_{max} von Tocilizumab bei jeweils 3 430 ± 2 660 h × µg/ml, 5,7 ± 6,8 µg/ml und 13,2 ± 8,8 µg/ml. Für AUC, C_{min} und C_{max} lag das Akkumulationsverhältnis bei jeweils 2,67, 6,02 und 2,12. Steady State wurde für AUC und C_{min} nach 12 Wochen und für C_{max} nach 10 Wochen erreicht.

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

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

Subkutane Anwendung
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.

Es liegen nur begrenzte Daten zu Expositionen nach subkutaner Verabreichung von Tocilizumab bei sJIA-Patienten unter 2 Jahren mit einem Körpergewicht unter 10 kg vor.
Patienten mit sJIA müssen ein Mindestkörpergewicht von 10 kg haben, wenn sie Tocilizumab subkutan erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

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

Tocilizumab PK-Parameter	162 mg qw ≥ 30 kg	162 mg q2w unter 30 kg
C_{max} (µg/ml)	99,8 ± 46,2	134 ± 58,6
C_{min} (µg/ml)	79,2 ± 35,6	65,9 ± 31,3
C_{mittel} (µg/ml)	91,3 ± 40,4	101 ± 43,2
Akkumulation C_{max}	3,66	1,88
Akkumulation C_{min}	4,39	3,21
Akkumulation C_{mittel} oder AUC_{τ}*	4,28	2,27

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

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

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

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

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

Subkutane Anwendung
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 von weniger als 30 kg), 162 mg subkutan alle 2 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg) oder 162 mg subkutan alle 3 Wochen (Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg) behandelt wurden.

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

Tocilizumab PK-Parameter	162 mg q2w ≥ 30 kg	162 mg q3w weniger als 30 kg
C_{max} (µg/ml)	29,4 ± 13,5	75,5 ± 24,1
C_{min} (µg/ml)	11,8 ± 7,08	18,4 ± 12,9
C_{avg} (µg/ml)	21,7 ± 10,4	45,5 ± 19,8
Akkumulation C_{max}	1,72	1,32
Akkumulation C_{min}	3,58	2,08

Akkumulation C_{mean} oder AUC_{τ}*	2,04	1,46

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

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

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

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

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

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

Subkutane Anwendung
Patienten mit RZA

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

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

	Subkutan	
Tocilizumab PK-Parameter	**162 mg alle 2 Wochen**	**162 mg wöchentlich**
C_{max} (µg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
$C_{through}$ (µg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C_{mean} (µg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3± 30,1
Akkumulation C_{max}	2,18	8,88
Akkumulation $C_{through}$	5,61	9,59
Akkumulation C_{mean} oder AUC_{τ}*	2,81	10,91

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

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

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

Bei RZA-Patienten wurde bei Patienten mit geringerem Körpergewicht eine höhere Exposition beobachtet. Für die Dosierung mit 162 mg wöchentlich war die Steady-State-C_{avg} 51 % höher bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 60 kg im Vergleich zu Patienten mit einem Gewicht zwischen 60 kg und 100 kg. Für die Dosierung mit 162 mg jede zweite Woche war die stationäre C_{avg} 129 % höher bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 60 kg im Vergleich zu Patienten mit einem Gewicht zwischen 60 kg und 100 kg. Es gibt begrenzte Daten für Patienten über 100 kg (n = 7).

Resorption
Nach subkutaner Anwendung bei Patienten mit RZA betrug die Resorptionshalbwertszeit etwa 4 Tage. Die Bioverfügbarkeit für die

subkutane Darreichungsform lag bei 0,8. Der Median für T_{max} betrug 3 Tage nach der wöchentlichen Gabe von Tocilizumab und 4,5 Tage nach der Gabe von Tocilizumab alle 2 Wochen.

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

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

Bei RZA-Patienten schwankte die effektive $t_{½}$ von Tocilizumab im Steady State zwischen 18,3 und 18,9 Tagen bei einer Dosierung von 162 mg wöchentlich sowie zwischen 4,2 und 7,9 Tagen bei einer Dosierung von 162 mg alle 2 Wochen. Bei hohen Serumkonzentrationen wird die Gesamt-Clearance von Tocilizumab von der linearen Clearance dominiert, und aus den Schätzungen der Populationsparameter wurde eine effektive $t_{½}$ von etwa 32 Tagen abgeleitet.

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 in den RA- und RZA-Studien eine normale Nierenfunktion oder eine leichte Nierenfunktionsstörung. Eine leichte Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance basierend auf der Cockcroft-Gault-Formel) hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Tocilizumab.

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Die verfügbaren präklinischen Daten zeigen die Wirkung von IL-6 auf die maligne Progression und die Apoptoseresistenz gegen verschiedene Krebsarten. Diese Daten deuten nicht auf ein relevantes Risiko für die Krebsentstehung und Progression unter einer Therapie mit 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.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin (zur pH-Einstellung)
Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat (zur pH-Einstellung)
Arginin/Argininhydrochlorid
Methionin
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann der Fertigpen bis zu 2 Wochen bei maximal 30 °C aufbewahrt werden.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Datum und Uhrzeit der Entnahme der Packung aus dem Kühlschrank müssen auf dem Umkarton vermerkt werden. Den Fertigpen entsorgen, wenn er länger als 2 Wochen außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde. Keine externen Wärmequellen wie heißes Wasser verwenden, um den Fertigpen aufzuwärmen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,9 ml Lösung in einer Fertigspritze (Glasart I) mit fester Nadel mit 162 mg RoActemra, eingebaut in einen Fertigpen. Die Spritze wird mit einem festen Nadelschutz (Elastomerdichtung mit Polypropylenhülle) und einem Kolbenstopper (Butylgummi mit Fluoresin überzogen) verschlossen.

Packungsgrößen mit 4 Fertigpens und Bündelpackungen mit 12 (3 Packungen mit je 4) Fertigpens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

RoActemra wird in einem Fertigpen zur einmaligen Anwendung abgegeben. Nachdem der Fertigpen aus dem Kühlschrank entnommen wurde, soll er 45 Minuten zur Erwärmung bei Raumtemperatur (18 °C bis 28 °C) liegen, bevor er injiziert wird. Der Fertigpen darf nicht geschüttelt werden. Nachdem die Schutzkappe entfernt wurde, muss die Injektion innerhalb von 3 Minuten erfolgen, um zu verhindern, dass das Arzneimittel austrocknet und die Nadel verstopft. Wenn der Fertigpen nicht innerhalb von 3 Minuten nach Entfernen der Kappe verwendet wird, müssen Sie ihn in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen und einen neuen Fertigpen verwenden.

Wenn sich nach dem Drücken des Auslöseknopfes der lilafarbene Indikator nicht bewegt, müssen Sie den Fertigpen in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen. **Versuchen Sie nicht**, den Fertigpen erneut zu verwenden. Wiederholen Sie die Injektion nicht mit einem anderen Fertigpen. Fragen Sie das medizinische Fachpersonal um Rat.

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

Eine vollständige Anleitung zur Anwendung von RoActemra in einem Fertigpen ist in der Packungsbeilage enthalten.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

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.