



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats enthält 20 mg Tocilizumab*

Jede Durchstechflasche enthält 80 mg Tocilizumab* in 4 ml (20 mg/ml).
Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Tocilizumab* in 10 ml (20 mg/ml).
Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Tocilizumab* in 20 ml (20 mg/ml).

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 80 mg Durchstechflasche enthält 0,10 mmol (2,21 mg) Natrium.
Jede 200 mg Durchstechflasche enthält 0,20 mmol (4,43 mg) Natrium.
Jede 400 mg Durchstechflasche enthält 0,39 mmol (8,85 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis opaleszente, farblose bis blass gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

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

RoActemra ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit nicht steroidal Antiphlogistika (NSAs) und systemischen Corticosteroiden angesprochen haben. RoActemra kann (falls eine Metho-

Tabelle 1

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

Tabelle 2

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

Tabelle 3

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

trexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint) als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht werden.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Patienten mit RA

Dosierung

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

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

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

Dosisanpassungen aufgrund von Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4).

- Leberenzymabweichungen

Siehe Tabelle 1

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

Bei Patienten, die noch nicht mit RoActemra behandelt wurden und eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) von weniger als 2 × 10⁹/l aufweisen, wird ein Beginn der Behandlung nicht empfohlen.

Siehe Tabelle 2

- Niedrige Thrombozytenanzahl

Siehe Tabelle 3

Spezielle Patientengruppen
Kinder und Jugendliche

Patienten mit sJIA

Die empfohlene Dosierung bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit einem

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

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

Es liegen keine Daten vor.

Bei abnormalen Laborwerten wird bei Patienten mit sJIA eine Unterbrechung der Behandlung mit Tocilizumab empfohlen (siehe Tabellen 4, 5 und 6). Falls angemessen, sollte die Dosierung von gleichzeitig verabreichtem Methotrexat und/oder anderer Arzneimittel modifiziert oder die Gabe abgebrochen und die Anwendung von Tocilizumab unterbrochen werden, bis die klinische Situation untersucht wurde. Da es eine Vielzahl an Begleiterkrankungen gibt,

die die Laborwerte bei Patienten mit sJIA beeinflussen können, sollte die Entscheidung, Tocilizumab aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, auf der Grundlage einer medizinischen Untersuchung jedes einzelnen Patienten erfolgen.

- Leberenzymabweichungen

Siehe Tabelle 4

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

Siehe Tabelle 5

- Niedrige Thrombozytenanzahl

Siehe Tabelle 6

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

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

Verbesserung kommt, noch einmal sorgfältig abgewogen werden.

Patienten mit pJIA

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

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

Es liegen keine Daten vor.

Bei abnormalen Laborwerten wird bei Patienten mit pJIA eine Unterbrechung der Behandlung mit Tocilizumab empfohlen (siehe Tabelle 7). Falls angebracht, sollte die Dosierung von gleichzeitig verabreichtem Methotrexat und/oder anderen Arzneimitteln modifiziert oder die Gabe abgebrochen und die Anwendung von Tocilizumab unterbrochen werden, bis die klinische Situation untersucht wurde. Da es eine Vielzahl an Begleiterkrankungen gibt, die die Laborwerte bei Patienten mit pJIA beeinflussen können, sollte die Entscheidung, Tocilizumab aufgrund abnormaler Laborwerte abzusetzen, auf der Grundlage einer medizinischen Untersuchung des einzelnen Patienten erfolgen.

- Leberenzymabweichungen

Siehe Tabelle 7 auf Seite 3

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

Siehe Tabelle 8 auf Seite 3

- Niedrige Thrombozytenanzahl

Siehe Tabelle 9 auf Seite 3

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

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

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

RoActemra wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Daher

Tabelle 4

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

Tabelle 5

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

Tabelle 6

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



Tabelle 7

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

Tabelle 8

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

Tabelle 9

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

kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Art der Anwendung

Nach Verdünnung sollte RoActemra Patienten mit RA, sJIA und pJIA als intravenöse Infusion über 1 Stunde verabreicht werden.

Patienten mit RA, sJIA und pJIA $\geq 30 \text{ kg}$ RoActemra ist unter aseptischen Bedingungen mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) auf ein finales Volumen von 100 ml zu verdünnen.

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

Patienten mit sJIA und pJIA $< 30 \text{ kg}$ RoActemra ist unter aseptischen Bedingungen mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) auf ein finales Volumen von 50 ml zu verdünnen.

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

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

Infektionen

Bei Patienten, die immunsuppressive Wirkstoffe wie RoActemra erhalten, wurden schwerwiegende und manchmal tödliche Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen). Eine Behandlung mit RoActemra darf bei Patienten mit aktiven Infektionen nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3). Falls bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion auftritt, muss die Anwendung von RoActemra unterbrochen werden, bis diese Infektion unter Kontrolle gebracht wurde (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen oder Grunderkrankungen

(z. B. Divertikulitis, Diabetes und interstitielle Lungenerkrankung) in der Anamnese, die diese Patienten für Infektionen anfällig machen, sollte der Arzt bei der Erwägung einer Anwendung von RoActemra Vorsicht walten lassen.

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

Tuberkulose

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

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

Virale Reaktivierung

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

Komplikationen einer Divertikulitis

Fälle von Divertikelperforationen als Komplikation einer Divertikulitis wurden gelegentlich bei Patienten mit RA unter Therapie mit RoActemra gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit intestinalen Ulzerationen oder Divertikulitis in der Anamnese sollte RoActemra mit Vorsicht angewendet werden. Patienten, die sich mit Symptomen vorstellen, die potenziell mit der Komplikation einer Divertikulitis in Verbindung gebracht werden können, wie abdominale Schmerzen, Blutungen und/oder ungeklärte

Veränderungen bei der Verdauung mit Fieber, sollten umgehend untersucht werden, um eine Divertikulitis, die mit einer gastrointestinalen Perforation verbunden sein kann, frühzeitig zu diagnostizieren.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen wurden in Zusammenhang mit der Infusion von RoActemra beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen können bei Patienten, die während vorangegangener Infusionen Überempfindlichkeitsreaktionen hatten, schwerer und potenziell tödlich verlaufen, auch wenn sie eine medikamentöse Vorbehandlung mit Corticosteroiden und Antihistaminika erhielten. Geeignete Mittel zur Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion müssen während der Behandlung mit RoActemra zum sofortigen Gebrauch bereit stehen. Wenn eine anaphylaktische Reaktion oder eine andere schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion/schwerwiegende infusionsbedingte Reaktion auftritt, muss die Anwendung von RoActemra sofort abgebrochen und die Behandlung mit RoActemra dauerhaft beendet werden.

Aktive Lebererkrankung und Leberfunktionsstörungen

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

Erhöhung der Lebertransaminasen

In klinischen Prüfungen wurden bei der Behandlung mit RoActemra häufig vorübergehende oder intermittierende, leichte bis mäßige Erhöhungen der Lebertransaminasen, ohne die Entwicklung einer Leberschädigung, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn RoActemra zusammen mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln (z. B. MTX) verabreicht wurde, wurde ein häufigeres Auftreten dieser Erhöhungen beobachtet. Wenn klinisch indiziert, sollten andere Leberfunktionstests, einschließlich Bilirubin, erwogen werden.

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

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

Bei Patienten mit sJIA und pJIA müssen die ALAT- und ASAT-Werte zum Zeitpunkt der zweiten Infusion und danach gemäß guter

klinischer Praxis kontrolliert werden, siehe Abschnitt 4.2.

Hämatologische Abweichungen

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

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

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

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

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

Lipidwerte

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

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

Neurologische Störungen

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

Maligne Erkrankungen

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

Impfungen

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

Kardiovaskuläres Risiko

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

Kombination mit TNF-Inhibitoren

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

Natrium

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

Kinder und Jugendliche

Patienten mit sJIA

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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



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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Patienten mit RA

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Patienten mit RA

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

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

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

Die Nebenwirkungen in Tabelle 10 auf Seite 6 sind nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorien aufgeführt, die gemäß folgender Vereinbarung definiert wurden: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) oder sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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 Patientenjahre im Vergleich zu 112 Ereignissen pro 100 Patientenjahre in der Gruppe, die mit Placebo plus DMARD behandelt wurde. In der Population mit Langzeitexposition lag die Gesamtrate an Infektionen unter RoActemra bei 108 Ereignissen pro 100 Patientenjahre 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 Patientenjahre Exposition verglichen mit 3,9 Ereignissen pro 100 Patientenjahre 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 Patientenjahre Exposition und in der Gruppe, die MTX erhielt, bei 1,5 Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition.

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

Interstitielle Lungenerkrankung

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

Gastrointestinale Perforationen

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

Infusionsreaktionen

In den 6-monatigen kontrollierten Studien wurden unerwünschte Ereignisse, die in Zusammenhang mit der Infusion auftraten (die ausgewählten Ereignisse traten während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auf), bei 6,9% der Patienten, die mit 8 mg/kg Tocilizumab plus DMARDs behandelt wurden und bei 5,1 % der Patienten, die mit Placebo plus DMARDs behandelt wurden, beobachtet. Die beobachteten

Tabelle 10. Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die bei Patienten mit RA, welche eine Behandlung mit Tocilizumab als Monotherapie oder in Kombination mit MTX oder anderen DMARDs erhielten, während der doppelblinden, kontrollierten Phase auftraten

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen des oberen Respirationstrakts	Zellulitis, Pneumonie, oraler Herpes simplex, Herpes zoster	Divertikulitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominale Schmerzen, Mundulzera, Gastritis	Stomatitis, Magengeschwür
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Exanthem, Pruritus, Urtikaria	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel	
Untersuchungen		Erhöhung der Lebertransaminasen, Gewichtszunahme, Erhöhung des Gesamtbilirubins*	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Neutropenie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypercholesterinämie*		Hypertriglyceridämie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Peripheres Ödem, Überempfindlichkeitsreaktionen	
Augenerkrankungen		Konjunktivitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Dyspnoe	
Erkrankungen der Nieren			Nephrolithiasis
Endokrine Erkrankungen			Hypothyroidismus

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

Ereignisse, die während der Infusion auftraten, waren vor allem Episoden von Hypertonie; die Ereignisse, die innerhalb von 24 Stunden nach dem Ende der Infusion beobachtet wurden, waren Kopfschmerzen und Hautreaktionen (Exanthem, Urtikaria). Diese Ereignisse waren nicht behandlungs-limitierend.

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

Immunogenität

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

Hämatologische Anomalien: Neutrophile Granulozyten

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

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

Thrombozyten

In den 6-monatigen kontrollierten Studien kam es bei 1,7 % der Patienten, die Tocilizumab 8 mg/kg plus DMARDs erhielten, zu einem Rückgang der Thrombozytenanzahl unter $100 \times 10^9/\mu l$ verglichen mit $< 1 \%$ unter Placebo plus DMARDs. Diese Abnahme trat auf, ohne dass damit Blutungen verbunden waren.

Während der doppelblinden, kontrollierten Phase und der Langzeitexposition blieben die Art und die Inzidenz der Verminderung der Thrombozytenzahl vergleichbar mit jener, welche während der 6-monatigen kon-

trollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde.

Nach der Markteinführung gab es sehr seltene Berichte über Panzytopenie.

Erhöhungen der Lebertransaminasen

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

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



der Patienten zu einer Erhöhung des indirekten Bilirubins auf > 1 bis $2 \times$ ULN und bei 0,4 % zu einer Erhöhung auf $> 2 \times$ ULN.

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

Lipidwerte

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

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

Maligne Erkrankungen

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

Hautreaktionen

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

Kinder und Jugendliche

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

Die Nebenwirkungen von pJIA und sJIA Patienten, die mit Tocilizumab behandelt wurden, werden unten beschrieben und sind in Tabelle 11 nach Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgeführt, die gemäß folgender Vereinbarung definiert wurden: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) oder gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$).

Patienten mit pJIA

Die Sicherheit von Tocilizumab bei der Behandlung der pJIA wurde bei 188 Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren untersucht. Die Patientenexposition lag insgesamt bei 184,4 Patientenjahren. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen bei pJIA Patienten kann Tabelle 11 entnommen werden. Die Nebenwirkungen waren bei Patienten mit pJIA vergleichbar mit denen, die bei Patienten mit RA und sJIA beobachtet wurden, siehe Abschnitt 4.8. Im Vergleich zu erwachsenen RA Patienten traten Nasopharyngitis, Kopf-

Tabelle 11. Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die bei Patienten mit sJIA oder pJIA auftraten, welche Tocilizumab als Monotherapie oder in Kombination mit MTX erhielten.

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

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

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

schmerzen, Übelkeit und Verringerung der Anzahl an Neutrophilen bei pJIA Patienten häufiger auf. Erhöhte Cholesterinwerte wurden bei pJIA Patienten im Vergleich zu erwachsenen RA Patienten seltener berichtet.

Infektionen

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

Infusionsreaktionen

Bei Patienten mit pJIA werden infusionsbedingte Reaktionen definiert als Ereignisse, die während oder innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion auftreten. In der gesamten mit Tocilizumab behandelten Population traten bei 11 Patienten (5,9 %) Infusionsreaktionen während der Infusion und bei 38 Patienten (20,2 %) innerhalb von 24 Stunden

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

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

Immunogenität

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

Neutrophile Granulozyten

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

Thrombozyten

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

Erhöhung der Lebertransaminasen

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

Lipidwerte

Während routinemäßiger Laboruntersuchungen trat in der mit Tocilizumab behandelten Population bei einem Patienten (0,5 %) eine Erhöhung des Gesamtcholesterins von $> 1,5-2 \times \text{ULN}$ und bei einem weiteren Patienten (0,5 %) eine Erhöhung des LDL von $> 1,5-2 \times \text{ULN}$ auf.

Patienten mit sJIA

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

Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen bei Patienten mit sJIA vergleichbar mit denen, die bei Patienten mit RA beobachtet wurden, siehe Abschnitt 4.8. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patienten mit sJIA kann Tabelle 11 entnommen werden. Im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit RA traten Nasopharyngitis, Verringerung der Anzahl neutrophiler Granulozyten, Erhöhung der Lebertransaminasen und Diarrhoe bei Patienten mit sJIA häufiger auf. Erhöhte Cholesterinwerte wurden bei Patienten mit sJIA im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit RA seltener berichtet.

Infektionen

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

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

Infusionsreaktionen

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

von der Behandlung in der Studie ausgeschlossen.

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

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

Immunogenität

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

Neutrophile Granulozyten

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

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

Thrombozyten

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

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

Erhöhung der Lebertransaminasen

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

In der laufenden offenen Verlängerungsphase kam es bei 12 % der Patienten in der Tocilizumab-Gruppe zu einer Erhöhung der

ALAT und bei 4 % zu einer Erhöhung der ASAT auf $\geq 3 \times \text{ULN}$.

Immunglobulin G

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

Lipidwerte

Während routinemäßiger Laboruntersuchungen traten in der 12-wöchigen kontrollierten Phase bei 1,5 % der Patienten in der Tocilizumab-Gruppe Erhöhungen des Gesamtcholesterins zwischen $> 1,5 \times \text{ULN}$ und $2 \times \text{ULN}$ auf. In der Placebo-Gruppe kam es zu keiner Erhöhung. Erhöhungen der LDL zwischen $> 1,5 \times \text{ULN}$ und $2 \times \text{ULN}$ traten bei 1,9 % der Patienten in der Tocilizumab-Gruppe auf. In der Placebo-Gruppe kam es zu keiner Erhöhung.

In der laufenden offenen Verlängerungsphase blieben die Art und Weise und die Häufigkeit von Erhöhungen der Lipidparameter vergleichbar mit den Daten aus der 12-wöchigen kontrollierten Phase.

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurde kein Fall von Überdosierung beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Tocilizumab bindet spezifisch sowohl an lösliche als auch an membrangebundene IL-6-Rezeptoren (sIL-6R und mIL-6R). Es



wurde gezeigt, dass Tocilizumab die sIL-6-R- 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.

Patienten mit RA

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

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

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

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

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

Klinisches Ansprechen

In allen Studien hatten Patienten, die mit 8 mg/kg Tocilizumab behandelt wurden, nach 6 Monaten ein statistisch signifikant höheres ACR 20, 50, 70 Ansprechen im Vergleich zu denen in den Kontrollgruppen (Tabelle 12). 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. Fortgesetzt, dauerhaftes Ansprechen wurde während mehr als 3 Jahren in den offenen Verlängerungsstudien I–V gesehen.

Bei Patienten, die mit 8 mg/kg Tocilizumab behandelt wurden, wurden im Vergleich zu Patienten, die Placebo plus MTX oder andere DMARDs erhielten, in allen Studien signifikante Verbesserungen aller 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 von 3,1–3,4 des zu Beginn der Behandlung bestimmten DAS28 (durchschnittliche Verbesserung) beobachtet, verglichen mit denen bei den Patienten in der Kontrollgruppe (1,3–2,1). Der Anteil der Patienten, die in Woche 24 eine DAS28-Remission (DAS28 < 2,6) erreichten, war bei den Patienten, die Tocilizumab erhielten, signifikant höher (28 %–34 %), verglichen mit 1 %–12 % der Patienten in der Kontrollgruppe. In Studie II erreichten 65 % der Patienten in Woche 104 einen DAS28 von < 2,6 verglichen mit 48 % der Patienten in Woche 52 und 33 % der Patienten in Woche 24.

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

Siehe Tabelle 12

Bedeutendes klinisches Ansprechen

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

Radiologische Antwort

In Studie II wurde die Verhinderung von Gelenkschädigungen bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX radiolo-

Tabelle 12. ACR-Ansprechen in kontrollierten Studien mit Placebo/MTX/DMARD (% Patienten)

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

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

Tabelle 13. Mittelwerte der radiologischen Veränderungen während 52 Wochen in Studie II

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

PBO – Placebo

MTX – Methotrexat

TCZ – Tocilizumab

JSN – Gelenkspaltverengung (JSN = joint space narrowing)

* – $p \leq 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX** – $p < 0,005$, TCZ vs. PBO + MTX

gisch 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 13).

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.

Nach 1 Jahr Behandlung mit Tocilizumab plus MTX hatten 85 % der Patienten ($n = 348$) keine Progression der strukturellen Gelenkschäden, definiert durch eine Veränderung des Gesamt-Sharp-Genant Scores von Null oder weniger, verglichen mit 67 % der Patienten, die mit Placebo

plus MTX behandelt wurden ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). Dies blieb während der folgenden 2 Behandlungsjahre vergleichbar (83 %; $n = 353$). Bei dreiundneunzig Prozent (93 %; $n = 271$) der Patienten kam es zwischen Woche 52 und Woche 104 zu keiner Progression.

Gesundheitsbezogene Ergebnisse und Lebensqualität

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

in der Gruppe, die 8 mg/kg Tocilizumab plus MTX erhalten hatte, an ($-0,61$).

Hämoglobinwerte

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

Tocilizumab versus Adalimumab in der Monotherapie

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

Eine statistisch signifikante Überlegenheit wurde zugunsten des Behandlungseffekts von Tocilizumab im Vergleich zu Adalimumab im Hinblick auf die Kontrolle der Krankheitsaktivität, ab Baseline bis Woche 24, für den primären Endpunkt der Veränderung des DAS28 und auch für alle sekundären Endpunkte (siehe Tabelle 14 auf Seite 11) beobachtet.

Das gesamte klinische Nebenwirkungsprofil von Tocilizumab und Adalimumab war ähnlich. Der Anteil an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Tocilizumab 11,7 % vs. Adalimumab 9,9 %). Die Arten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Tocilizumab-Arm ent-



Tabelle 14. Wirksamkeitsergebnisse für Studie VI (WA19924)

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

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

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

sprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Tocilizumab, und unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden mit einer ähnlichen Häufigkeit im Vergleich zu Tabelle 10 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 ALT, AST 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 ALT vom CTC-Grad 2 oder höher auf. Der mittlere LDL-Anstieg ab Baseline lag bei Patienten im Tocilizumab-Arm bei 0,64 mmol/l (25 mg/dl) und bei Patienten im Adalimumab-Arm bei 0,19 mmol/l (7 mg/dl). Die Sicherheit, die im Tocilizumab-Arm beobachtet wurde, stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Tocilizumab überein und es wurden keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet (siehe Tabelle 10 auf Seite 6).

MTX-naïve Patienten mit früher RA

In Studie VII (WA19926), einer 2-Jahresstudie mit der geplanten primären Analyse in Woche 52, wurden 1.162 erwachsene MTX-naïve Patienten mit mäßiger bis schwerer, aktiver und früher RA (durchschnittliche Krankheitsdauer ≤ 6 Monate) untersucht. Ungefähr 20 % dieser Patienten hatten eine vorangegangene Behandlung mit anderen DMARDs als MTX erhalten. Diese Studie beurteilte die Wirksamkeit von 4 mg/kg oder 8 mg/kg Tocilizumab i.v. alle 4 Wochen in Kombination mit MTX, 8 mg/kg Tocilizumab i.v. als Monotherapie und MTX-Monotherapie im Hinblick auf ei-

ne Linderung der Anzeichen und Symptome sowie des Fortschreitens der strukturellen Gelenkschädigungen über 104 Wochen. Primärer Endpunkt dieser Studie war der Anteil an Patienten, die in Woche 24 eine DAS28-Remission (DAS28 < 2,6) erreichten. In den Gruppen mit 8 mg/kg Tocilizumab plus MTX und Tocilizumab Monotherapie erreichte ein signifikant höherer Anteil an Patienten den primären Endpunkt verglichen mit der Gruppe, die MTX als Monotherapie erhielt. Die Gruppe, die 8 mg/kg Tocilizumab plus MTX erhielt, zeigte zudem statistisch signifikante Ergebnisse hinsichtlich wichtiger sekundärer Endpunkte. Die Gruppe mit 8 mg/kg Tocilizumab als Monotherapie zeigte ein numerisch höheres Ansprechen bezüglich aller sekundären Endpunkte, einschließlich radiologischer Endpunkte, verglichen mit der Gruppe, die MTX als Monotherapie erhielt. In dieser Studie wurden auch die ACR/EULAR-Remission (Boolean und Index) als vordefinierte explorative Endpunkte analysiert, die eine höhere Ansprechrate in den Tocilizumab-Gruppen zeigten. Die Ergebnisse der Studie VII sind in Tabelle 15 auf Seite 12 dargestellt.

Kinder und Jugendliche Patienten mit sJIA

Klinische Wirksamkeit

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

Patienten (mit oder ohne Behandlung mit Methotrexat) wurden nach einem Randomi-

sierungsschema im Verhältnis 2:1 entweder der Tocilizumab- oder der Placebo-Behandlungsgruppe zugeteilt. 75 Patienten erhielten Tocilizumab als Infusion alle zwei Wochen entweder 8 mg/kg (Patienten mit ≥ 30 kg Körpergewicht) oder 12 mg/kg (Patienten mit < 30 kg Körpergewicht) und 37 Patienten wurden der Placebo-Gruppe zugeteilt und erhielten Placebo als Infusion alle zwei Wochen. Das Ausschleichen einer Corticosteroid-Therapie war ab Woche 6 bei Patienten erlaubt, die ein JIA ACR-70-Ansprechen erreicht hatten. Nach 12 Wochen oder bei Abbruch aufgrund einer Verschlimmerung der Erkrankung wurden Patienten in der offenen Phase mit gewichtsbezogenen Dosen behandelt.

Klinisches Ansprechen

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

Die Prozentsätze der Patienten, die ein JIA ACR-30-, -50-, -70- und -90-Ansprechen erreichten, sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16.

JIA ACR-Ansprechraten nach 12 Wochen (% Patienten)

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

¹ p < 0,0001, Tocilizumab vs. Placebo

Systemische Wirkungen

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

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

Ausschleichen der Corticosteroid-Therapie

Bei Patienten, die ein JIA ACR-70-Ansprechen erreichten, konnte die Corticosteroid-Dosis reduziert werden. Siebzehn (24 %) Patienten aus der Tocilizumab-Gruppe versus einem (3 %) Patienten aus der Placebo-Gruppe konnten ihre Corticosteroid-Dosis um mindestens 20 % verringern, ohne dass nachfolgend, bis Woche 12, ein JIA ACR-30-Flare folgte oder systemische Symptome auftraten (p = 0,028). Das

Tabelle 15. Wirksamkeitsergebnisse für Studie VII (WA19926) bei MTX-naiven Patienten mit früher RA

			TCZ 8 mg/kg + MTX n = 290	TCZ 8 mg/kg + Placebo n = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX n = 288	Placebo + MTX n = 287
		Primärer Endpunkt				
DAS28 Remission						
	Woche 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
		Wichtige sekundäre Endpunkte				
DAS28 Remission						
	Woche 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR						
	Woche 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
		ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
		ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
	Woche 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
		ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
		ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (bereinigte mittlere Veränderung ab Baseline)						
	Woche 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
		Radiologische Endpunkte (Mittelwerte der Veränderungen)				
	Woche 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
		Erosion Score	0,05**	0,15	0,25	0,63
		JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Hemmung der radiologischen Progression n (%) (Veränderung des mTSS ab Baseline von ≤ 0)			226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
		Explorative Endpunkte				
	Woche 24: ACR/EULAR Boolean Remission, n (%)		47 (18,4) ‡	38 (14,2)	43 (16,7) ‡	25 (10,0)
	ACR/EULAR Index Remission, n (%)		73 (28,5) ‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
	Woche 52: ACR/EULAR Boolean Remission, n (%)		59 (25,7) ‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	ACR/EULAR Index Remission, n (%)		83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS – modified Total Sharp Score

JSN – Joint space narrowing

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

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

Ausschleichen der Corticosteroide wurde fortgesetzt und in Woche 44 waren bei 44 Patienten keine oralen Corticosteroide mehr notwendig und das JIA ACR-Ansprechen hielt an.

Gesundheitsbezogene Ergebnisse und Lebensqualität

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

Laborparameter

Fünfundzig von fünfundsiebzig (67 %) der mit Tocilizumab behandelten Patienten hatten zu Studienbeginn einen Hämoglobinwert < LLN (Lower Limit of Normal = unterer Normalwert). Bei vierzig (80 %) dieser Patienten waren die Hämoglobinwerte in Woche 12 auf die Normalwerte angestiegen,

verglichen mit 2 von 29 (7 %) der mit Placebo behandelten Patienten mit verringertem Ausgangs-Hämoglobinwert (p < 0,0001).

Patienten mit pJIA

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Tocilizumab wurde in einer dreiteiligen Studie WA19977 mit offener Verlängerungsphase bei Kindern mit aktiver pJIA untersucht. Teil I bestand aus einer 16-wöchigen aktiven Einleitungsphase der Tocilizumab-Behandlung (n = 188), gefolgt von Teil II, einer 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Absetz-Phase (n = 163), gefolgt von Teil III, einer 64-wöchigen, offenen Phase. In Teil I erhielten eingeschlossene Patienten ≥ 30 kg insgesamt 4 Dosen Tocilizumab, und zwar je 8 mg/kg i.v. alle vier Wochen. Patienten < 30 kg wurden mittels Randomisierung im Verhältnis 1 : 1 entweder Dosierungen zu 8 mg/kg oder 10 mg/kg i.v. für insgesamt 4 Dosen, verabreicht alle 4 Wochen, zugeteilt. Patienten, die Teil I der Studie abgeschlossen und mindestens ein JIA ACR-30-Ansprechen in Woche 16 im Ver-

gleich zu Baseline erreicht hatten, waren zur Teilnahme an der verblindeten Absetz-Phase (Teil II) der Studie geeignet. In Teil II wurden die Patienten mittels Randomisierung entweder Tocilizumab (gleiche Dosis wie in Teil I) oder Placebo im Verhältnis 1:1 zugeteilt, stratifiziert nach gleichzeitiger Anwendung von MTX und Corticosteroiden. Jeder Patient in Teil II der Studie blieb bis Woche 40 oder bis er die JIA ACR-30-Flare-Kriterien erfüllte (relativ zu Woche 16) und sich für einen Escape zur Behandlung mit Tocilizumab (die gleiche Dosis wie in Teil I) qualifizierte.

Klinisches Ansprechen

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



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

Der Prozentsatz der Patienten, die während der Absetz-Phase (Teil II) in Woche 40 im Vergleich zu Baseline ein JIA ACR-30-/50-/70-Ansprechen hatten, ist in Tabelle 17 dargestellt. In dieser statistischen Analyse wurden Patienten, bei denen es während Teil II zu einem Flare kam (und zu einem Escape zu TCZ) oder Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben, als Patienten ohne Ansprechen klassifiziert. Eine zusätzliche Analyse des JIA ACR-Ansprechens, die beobachtete Daten aus Woche 40 unabhängig vom Flare-Status mit einbezog, zeigte, dass in Woche 40 95,1 % der Patienten, die eine kontinuierliche TCZ-Therapie erhielten, eine JIA ACR-30 oder höher erreicht hatten.

Tabelle 17.

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

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

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

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

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

Die ACR-Ansprechraten waren bei Patienten mit vorheriger Behandlung mit einem Biologikum numerisch niedriger, wie in Tabelle 18 dargestellt.

Patienten, die Tocilizumab erhielten, hatten weniger ACR-30-Flares und höhere ACR-Gesamtansprechraten im Vergleich zu Pa-

tienten, die Placebo erhielten, unabhängig von einer Behandlung mit Biologika in der Vorgeschichte.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für RoActemra eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in rheumatoider Arthritis und eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit RoActemra in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in juveniler idiopathischer Arthritis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Patienten mit RA

Intravenöse Anwendung

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

Die folgenden Parameter (vorausberechneter Mittelwert \pm Standardabweichung [SD]) wurden für eine Dosierung von 8 mg/kg Tocilizumab, verabreicht alle 4 Wochen, geschätzt: Steady State Area Under the Curve (AUC) = $38.000 \pm 13.000 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, minimale Serumkonzentration (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$ und maximale Serumkonzentration (C_{\max}) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$, und die Akkumulationsverhältnisse für AUC und C_{\max} waren klein, 1,32 bzw. 1,09. 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 $\geq 100 \text{ kg}$ lagen der vorausberechnete Mittelwert \pm Standardabweichung [SD] der AUC, der C_{\min} und der C_{\max} von Tocilizumab im Steady State bei $50.000 \pm 16.800 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, beziehungsweise bei $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$ und $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$, was höher liegt als die mittleren Expositionswerte in der oben beschriebenen Patientenpopulation (d.h. alle Körpergewichte). Die Dosis-Reaktions-Kurve flacht bei höheren Dosierungen ab,

was zu geringeren Wirksamkeitsverbesserungen für jede weitere Erhöhung der Tocilizumab-Konzentration führt, sodass klinisch bedeutende Verbesserungen der Wirksamkeit bei Patienten, die mit $> 800 \text{ mg}$ Tocilizumab behandelt wurden, nicht nachgewiesen werden konnten. Aus diesem Grund werden Dosierungen von über 800 mg Tocilizumab pro Infusion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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 abnehmen der 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.

Spezielle Populationen

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

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

Alter, Geschlecht und ethnische Abstammung: Auf der Grundlage einer Analyse zur Populationspharmakokinetik bei Patienten mit RA zeigte sich, dass Alter, Geschlecht und ethnische Abstammung die Pharmakokinetik von Tocilizumab nicht beeinflussen.

Tabelle 18. Anzahl und Anteil an Patienten mit einem JIA ACR-30-Flare und Anteil an Patienten mit JIA ACR-30-/50-/70-/90-Ansprechen in Woche 40, aufgeteilt nach vorheriger Behandlung mit Biologika (ITT Population – Teil II der Studie)

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

Patienten mit sJIA:

Die Pharmakokinetik von Tocilizumab wurde anhand einer Analyse zur Populationspharmakokinetik basierend auf den Daten von 75 Patienten mit sJIA, die alle 2 Wochen mit 8 mg/kg (Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg) oder 12 mg/kg (Patienten mit einem Körpergewicht von < 30 kg) behandelt wurden, bestimmt. Der vorausberechnete Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) der $AUC_{2\text{Wochen}}$, der C_{max} und der C_{min} von Tocilizumab lag bei jeweils $32.200 \pm 9.960 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, $245 \pm 57,2 \mu\text{g/ml}$ und $57,5 \pm 23,3 \mu\text{g/ml}$. Für C_{min} lag das Akkumulationsverhältnis (Woche 12/Woche 2) bei $3,2 \pm 1,3$. C_{min} von Tocilizumab war nach 12 Wochen stabilisiert. Die vorausberechneten mittleren Expositionswerte von Tocilizumab waren in den beiden Körpergewicht-Gruppen vergleichbar.

Bei Patienten mit sJIA lag das zentrale Verteilungsvolumen bei 35 ml/kg und das periphere Verteilungsvolumen bei 60 ml/kg, woraus ein Verteilungsvolumen von 95 ml/kg im Steady State resultiert. Die lineare Clearance, die als ein Parameter für die Analyse zur Populationspharmakokinetik betrachtet wird, lag bei 0,142 ml/h/kg.

Die Halbwertszeit von Tocilizumab lag bei Patienten mit sJIA in beiden Körpergewicht-Gruppen (8 mg/kg bei einem Körpergewicht von ≥ 30 kg oder 12 mg/kg bei einem Körpergewicht von < 30 kg) in Woche 12 bei bis zu 23 Tagen.

Patienten mit pJIA:

Die Pharmakokinetik von Tocilizumab wurde anhand einer Analyse zur Populationspharmakokinetik basierend auf den Daten von 188 Patienten mit pJIA bestimmt.

Die folgenden Parameter gelten für eine Dosis von 8 mg/kg Tocilizumab (Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg), alle 4 Wochen verabreicht. Der vorausberechnete Mittelwert (\pm SD) der $AUC_{4\text{Wochen}}$, von C_{max} und von C_{min} von Tocilizumab lag jeweils bei $29.500 \pm 8.660 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, $182 \pm 37 \mu\text{g/ml}$ und $7,49 \pm 8,20 \mu\text{g/ml}$.

Die folgenden Parameter gelten für eine Dosis von 10 mg/kg Tocilizumab (Patienten mit einem Körpergewicht < 30 kg), alle 4 Wochen verabreicht. Der vorausberechnete Mittelwert (\pm SD) der $AUC_{4\text{Wochen}}$, von C_{max} und von C_{min} von Tocilizumab lag jeweils bei $23.200 \pm 6.100 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, $175 \pm 32 \mu\text{g/ml}$ und $2,35 \pm 3,59 \mu\text{g/ml}$.

Für $AUC_{4\text{Wochen}}$ lag das Akkumulationsverhältnis bei 1,05 (10 mg/kg [Körpergewicht < 30 kg]) und 1,16 (8 mg/kg [Körpergewicht ≥ 30 kg]) und für C_{min} bei 1,43 (10 mg/kg [Körpergewicht < 30 kg]) und 2,22 (8 mg/kg [Körpergewicht ≥ 30 kg]). Es wurde für C_{max} keine Akkumulation beobachtet.

Bei Patienten mit pJIA lag das zentrale Verteilungsvolumen bei 50 ml/kg und das periphere Verteilungsvolumen bei 53 ml/kg, woraus ein Verteilungsvolumen von 103 ml/kg im Steady State resultiert. Die lineare Clearance, die als ein Parameter für die Populationspharmakokinetik-Analyse betrachtet wird, lag bei 0,146 ml/h/kg.

Die Halbwertszeit von Tocilizumab lag bei Patienten mit pJIA in beiden Körpergewicht-

Gruppen (8 mg/kg bei einem Körpergewicht von ≥ 30 kg oder 10 mg/kg bei einem Körpergewicht von < 30 kg) während eines Dosisintervalls im Steady State bei bis zu 16 Tagen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 30 Monate

Verdünntes Arzneimittel: Nach Verdünnung ist die zubereitete Infusionslösung in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) bei 30 °C für 24 Stunden physikalisch und chemisch stabil.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Verdünnung vor der Anwendung

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

Patienten mit RA

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



Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Patienten mit sJIA und pJIA ≥ 30 kg
Entnehmen Sie aus dem 100-ml-Infusionsbeutel mit steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung (9 mg/ml Natriumchlorid) unter aseptischen Bedingungen jene Menge, die dem Volumen des benötigten Konzentrats von RoActemra, welches für die Dosis des Patienten benötigt wird, entspricht. Die benötigte Menge RoActemra Konzentrat (**0,4 ml/kg**) sollte aus der Durchstechflasche entnommen und in den 100-ml-Infusionsbeutel gegeben werden. Dies sollte ein finales Volumen von 100 ml ergeben. Zur Mischung der Lösung drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine Schaumbildung zu vermeiden.

Patienten mit sJIA < 30 kg

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

Patienten mit pJIA < 30 kg

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

RoActemra ist nur für einen einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Januar 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Durchstechflasche mit 4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (20 mg/ml) **[N 1]**

4 Durchstechflaschen mit 4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (20 mg/ml) **[N 2]**

1 Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (20 mg/ml) **[N 1]**

4 Durchstechflaschen mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (20 mg/ml) **[N 2]**

1 Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (20 mg/ml) **[N 1]**

4 Durchstechflaschen mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (20 mg/ml) **[N 2]**

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt