



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einem Fertigpen (ACTPen).

Farblose bis schwach gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der RA und/oder RZA erfahrenen Arzt begonnen werden. Alle Patienten, die mit RoActemra behandelt werden, sollten den Patientenpass erhalten. Die Eignung des Patienten für eine subkutane Anwendung zu Hause sollte überprüft und die Patienten angewiesen werden, wenn bei ihnen Symptome einer allergischen Reaktion auftreten, einen Arzt zu informieren, bevor die nächste Dosis angewendet wird. Die Patienten müssen sofort einen Arzt aufsuchen, wenn sie Symptome einer schwerwiegenden allergischen Reaktion entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

RA

Die empfohlene Dosierung beträgt 162 mg subkutan einmal pro Woche.

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

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

RZA

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

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

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

RA und RZA

Dosisanpassungen aufgrund von Laborwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.4).

- Leberenzymabweichungen

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

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

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

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

- Niedrige Thrombozytenanzahl

| Laborwert (Zellen × 10 ³ /µl) | Vorgehen |
|--|--|
| 50 bis 100 | Unterbrechung der Anwendung von RoActemra Wenn die Thrombozytenanzahl auf > $100 \times 10^3/\mu l$ ansteigt, Wiederaufnahme der Anwendung von RoActemra alle zwei Wochen und Steigerung auf wöchentliche Injektion, wie klinisch angemessen. |
| < 50 | Absetzen von RoActemra |

Versäumte Dosen

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten:

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

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

Patienten mit Leberfunktionsstörungen:

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

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit der subkutanen Darreichungsform von RoActemra ist

bei Kindern unter 1 Jahr nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

RoActemra ist zur subkutanen Anwendung bestimmt.

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

Der Fertigpen darf nicht geschüttelt werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Aktive, schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Handelsname und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

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

Bei Patienten, die aufgrund einer mäßigen bis schweren RA oder RZA eine Therapie mit immunsuppressiven Wirkstoffen, wie RoActemra, erhalten, wird besondere Aufmerksamkeit in Bezug auf ein frühzeitiges Erkennen schwerwiegender Infektionen empfohlen, da Anzeichen und Symptome einer akuten Entzündung aufgrund der Unterdrückung der Akut-Phase-Reaktion abge-

schwächt sein können. Die Wirkung von RoActemra auf das C-reaktive Protein (CRP), auf neutrophile Granulozyten und auf Anzeichen und Symptome einer Infektion sollte berücksichtigt werden, wenn ein Patient auf eine mögliche Infektion untersucht wird. Patienten müssen darüber informiert werden, dass sie ihren Arzt umgehend kontaktieren müssen, sobald Symptome auftreten, die mit einer Infektion in Verbindung gebracht werden können, um eine rasche Abklärung und angemessene Behandlung sicherzustellen.

Tuberkulose

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

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

Virale Reaktivierung

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

Komplikationen einer Divertikulitis

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

wendung von RoActemra sofort abgebrochen, eine geeignete Behandlung eingeleitet und die Behandlung mit RoActemra dauerhaft beendet werden.

Aktive Lebererkrankung und Leberfunktionsstörungen

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

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 weitere 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 und RZA 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 sollte die Behandlung mit RoActemra unterbrochen werden.

Hämatologische Abweichungen

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

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

Eine schwere Neutropenie kann mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Infektionen verbunden sein, auch wenn in klinischen Prüfungen mit RoActemra bisher kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einem Abfall der neutrophilen Granulozyten



und dem Auftreten einer schwerwiegenden Infektion hergestellt werden konnte.

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

Lipidwerte

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

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

Neurologische Störungen

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

Maligne Erkrankungen

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

Impfungen

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

Kardiovaskuläres Risiko

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

Kombination mit TNF-Inhibitoren

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

RZA

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

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

Die Bildung der hepatischen CYP450-Enzyme wird durch Zytokine, wie IL-6, 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 RoActemra, eingeleitet wird.

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil wurde anhand der Daten von 4.158 Patienten erstellt, die in klinischen Studien RoActemra erhalten haben. Die meisten dieser Patienten nahmen an RA-Studien teil ($n = 4.009$), die restlichen Daten stammen aus RZA-Studien ($n = 149$). Das Sicherheitsprofil von RoActemra ist über diese Indikationen hinweg ähnlich und nicht zu unterscheiden.

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

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



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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 1 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.

RA

Intravenöse Anwendung

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

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

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

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Infektionen

Die Anzahl aller Infektionen, die bei einer Behandlung mit 8 mg/kg RoActemra plus DMARD in den 6-monatigen kontrollierten klinischen Prüfungen beobachtet wurde, lag bei 127 Ereignissen pro 100 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 RoActemra 8 mg/kg plus DMARDs bei 5,3 Ereignissen pro 100 Patientenjahre Exposition verglichen mit 3,9 Ereignissen pro 100 Patientenjah-

ren Exposition in der Gruppe, die Placebo plus DMARDs erhielt. In der Monotherapie-Studie lag die Anzahl der schwerwiegenden Infektionen in der Gruppe, die RoActemra erhielt, bei 3,6 Ereignissen pro 100 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 RoActemra 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 Therapie mit RoActemra 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 RoActemra plus DMARDs behandelt wurden und bei 5,1% der Patienten, die mit Placebo plus DMARDs behandelt wurden, beobachtet. Die beobachteten Ereignisse, die während der Infusion auftraten, waren vor allem Episoden von Hypertonie; die Ereignisse, die innerhalb von 24 Stunden nach dem Ende der Infusion beobachtet wurden, waren Kopfschmerzen und Hautreaktionen (Exanthem, Urtikaria). Diese Ereignisse waren nicht behandlungslimitierend.

Die Anzahl der anaphylaktischen Reaktionen (die bei insgesamt 8/4.009 Patienten, 0,2% auftraten) lag mit der 4-mg/kg-Dosierung mehrfach höher als mit der 8-mg/kg-Dosierung. Klinisch signifikante Überempfindlichkeitsreaktionen, die mit RoActemra verbunden waren und eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich machten, wurden bei insgesamt 56 von 4.009 Patienten (1,4%)



beobachtet, die während kontrollierter und offener klinischer Studien mit RoActemra behandelt wurden. Diese Reaktionen wurden normalerweise während der zweiten bis fünften Infusion von RoActemra beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Nach der Markteinführung wurde während der Behandlung mit RoActemra i.v. über tödlich verlaufene anaphylaktische Reaktion berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

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

Hämatologische Anomalien: Neutrophile Granulozyten

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

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

Thrombozyten

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

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

Nach der Markteinführung gab es sehr seltene Berichte über Panzytopenie.

Erhöhungen der Lebertransaminasen

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

der Patienten, die 8 mg/kg RoActemra plus DMARDs erhielten, verglichen mit 1,5% der Patienten unter Placebo plus DMARDs.

Das Hinzufügen potenziell hepatotoxischer Arzneimittel (z. B. MTX) zu einer Monotherapie mit RoActemra führte zu einem häufigeren Auftreten dieser Erhöhungen. Erhöhungen von ALAT/ASAT auf $> 5 \times ULN$ wurden bei 0,7% der Patienten unter Monotherapie mit RoActemra und 1,4% der Patienten, die RoActemra plus DMARDs erhielten, beobachtet, wobei bei der Mehrzahl dieser Patienten die Behandlung mit RoActemra endgültig abgebrochen wurde. 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 RoActemra + DMARD behandelt wurden, 6,2%. Insgesamt kam es bei 5,8% der Patienten zu einer Erhöhung des indirekten Bilirubins auf > 1 bis $2 \times ULN$ und bei 0,4% zu einer Erhöhung auf $> 2 \times ULN$.

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

Lipidwerte

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

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

Maligne Erkrankungen

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

Hautreaktionen

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

Subkutane Anwendung

Die Sicherheit der subkutanen Anwendung von RoActemra bei Patienten mit RA wurde in der doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studie SC-I untersucht. Bei der Studie SC-I handelt es sich um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie, in der die Wirksam-

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

Reaktionen an der Injektionsstelle

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

Immunogenität

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

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

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

Hämatologische Anomalien: Neutrophile Granulozyten

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

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

Thrombozyten

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

Erhöhung der Lebertransaminasen

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

Lipidwerte

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

Subkutane Anwendung

RZA

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

Infektionen

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

Reaktionen an der Injektionsstelle

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

Immunogenität

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

Hämatologische Abweichungen:

Neutrophile Granulozyten

Während der Routinelaborüberwachung in der 12-monatigen kontrollierten klinischen Studie mit RoActemra trat bei 4 % der Patienten in der Gruppe mit RoActemra subkutan wöchentlich ein Rückgang der neutrophilen Granulozyten unter $1 \times 10^9/\text{l}$ auf.

Dies wurde in keiner der Gruppen mit Placebo plus Prednison-Ausschleichtherapie beobachtet.

Thrombozyten

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

Erhöhung der Lebertransaminasen

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

Lipidwerte

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

RA

Intravenöse Anwendung

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von RoActemra in Hinblick auf eine Linderung von Anzeichen und Symptomen einer RA wurde in fünf randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studien untersucht. In die Studien I–V wurden Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit aktiver RA eingeschlossen, die auf der



Basis der Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) diagnostiziert wurden und die zum Zeitpunkt des Einschlusses mindestens acht druckschmerzempfindliche und sechs geschwollene Gelenke aufwiesen.

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

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

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

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

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

In Studie V wurden 499 Patienten untersucht, die ein unzureichendes klinisches Anspre-

chen auf eine oder mehrere Behandlungen mit TNF-Inhibitoren hatten oder diese nicht vertragen haben. Die Therapie mit dem TNF-Inhibitor wurde vor der Randomisierung abgesetzt. Dosen von 4 mg/kg oder 8 mg/kg RoActemra oder Placebo wurden alle vier Wochen in Kombination mit einer stabilen MTX-Dosis (10 mg bis 25 mg wöchentlich) verabreicht.

Klinisches Ansprechen

In allen Studien hatten Patienten, die mit 8 mg/kg RoActemra behandelt wurden, nach 6 Monaten ein statistisch signifikant höheres ACR20, 50, 70 Ansprechen im Vergleich zu denen in den Kontrollgruppen (Tabelle 2). In Studie I wurde die Überlegenheit von 8 mg/kg RoActemra gegenüber der aktiven Vergleichssubstanz MTX bestätigt.

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

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

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

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

16 %) als bei Patienten, die RoActemra 4 mg/kg plus DMARD erhielten ($p < 0,0001$).

Bedeutendes klinisches Ansprechen

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

Radiologisches Ansprechen

In Studie II wurde die Verhinderung von Gelenkschädigungen bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX radiologisch bewertet und anhand der Veränderung des modifizierten Sharp-Scores und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung dargestellt. Die Verhinderung der Gelenkstrukturschäden wurde bei Patienten, die RoActemra erhielten, im Vergleich zur Kontrollgruppe durch eine signifikant geringere radiologische Progression nachgewiesen (Tabelle 3).

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

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

Gesundheitsbezogene Ergebnisse und Lebensqualität

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

Tabelle 2: ACR-Ansprechen in kontrollierten Studien mit Placebo/MTX/DMARD (% Patienten)

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

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

Tabelle 3: 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

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse für Studie VI (WA19924)

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

^a p-Wert ist adjustiert in Bezug auf Region und Dauer der RA für alle Endpunkte und zusätzlich für den Baseline-Wert aller stetigen Endpunkte.
^b Patienten mit fehlenden Daten wurden als Therapie-Versager (non-responder) gewertet. Multiplizität unter Anwendung der Bonferroni-Holm-Methode kontrolliert

Hämoglobinwerte

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

Tocilizumab versus Adalimumab in der Monotherapie

Bei der Studie VI (WA19924) handelt es sich um eine 24-wöchige doppelblinde Studie zum Vergleich einer RoActemra Monothe-

rapie mit einer Adalimumab-Monotherapie, in der 326 Patienten mit RA, bei denen eine MTX-Unverträglichkeit vorlag oder eine fortgeführte Behandlung mit MTX als unangemessen erschien (einschließlich Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX), bewertet wurden. Patienten im RoActemra Arm erhielten eine intravenöse RoActemra Infusion (8 mg/kg) alle 4 Wochen (q4w) und eine subkutane Placebo-Injektion alle 2 Wochen (q2w). Patienten im Adalimumab-Arm erhielten eine subkutane Adalimumab-Injektion (40 mg) q2w und eine intravenöse Placebo-Infusion q4w.

Eine statistisch signifikante Überlegenheit wurde zugunsten des Behandlungseffekts von RoActemra im Vergleich zu Adalimumab im Hinblick auf die Kontrolle der Krankheitsaktivität, ab Baseline bis Woche 24, für den primären Endpunkt der Veränderung des DAS28 und auch für alle sekundären Endpunkte (siehe Tabelle 4) beobachtet.

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



Subkutane Anwendung

Klinische Wirksamkeit

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

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

Klinisches Ansprechen

In der Studie SC-I wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA untersucht, die ein unzureichendes klinisches Ansprechen auf ihre bestehende rheumatologische Behandlung, einschließlich einem oder mehreren DMARD(s), hatten. Ungefähr 20 % dieser Patienten hatten in der Anamnese ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens einen TNF-Inhibitor. In der Studie SC-I wurden 1.262 Patienten randomisiert im Verhältnis 1 : 1 entweder RoActemra subkutan 162 mg einmal pro Woche oder RoActemra intravenös 8 mg/kg alle vier Wochen, jeweils in Kombination mit nicht-biologischen DMARD(s), zugeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie war der Unterschied im Anteil der Patienten, die ein ACR20-Ansprechen in Woche 24 erreichten. Die Ergebnisse der Studie SC-I sind in Tabelle 5 dargestellt.

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

Radiologisches Ansprechen

Das radiologische Ansprechen auf subkutan verabreichtes RoActemra wurde in einer doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studie bei Patienten mit aktiver RA bewertet (SC-II). In der Studie SC-II wurden Patienten mit mittelschwerer bis

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

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

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

Gesundheitsbezogene Ergebnisse und Lebensqualität

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

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

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

RZA

Subkutane Anwendung

Klinische Wirksamkeit

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

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

Tabelle 5: ACR-Ansprechen in Studie SC-I (% Patienten) in Woche 24

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

TCZ = Tocilizumab

^a Per-Protokoll-Population

Tabelle 6: Dauer der Glucocorticoid-Therapie während des Screenings in Studie WA28119

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

langfristig der Corticosteroideinsatz reduziert werden kann.

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

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

Die Dauer der Glucocorticoid-Therapie während des Screenings und vor Beginn der Behandlung mit RoActemra (oder Placebo) war in allen 4 Behandlungsgruppen ähnlich (siehe Tabelle 6).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, gemessen als Anteil der Patienten, die in Woche 52 eine steroidfreie anhaltende Remission unter RoActemra plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie verglichen mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie erreichten, wurde erfüllt (siehe Tabelle 7).

Auch der wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt wurde erfüllt, welcher den Anteil der Patienten gemessen hat, die in Woche 52 eine anhaltende Remission unter RoActemra plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie verglichen mit Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie erreichten (siehe Tabelle 7).

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

In Tabelle 7 wird der Anteil der Patienten aufgeführt, die in Woche 52 eine anhaltende Remission erreicht hatten.

Sekundäre Endpunkte

Die Beurteilung der Zeit bis zum ersten RZA-Schub zeigte ein signifikant geringeres Schubrisiko in der Gruppe mit RoActemra subkutan wöchentlich im Vergleich zu den

Gruppen mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie und Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie sowie in der Gruppe mit RoActemra subkutan alle 2 Wochen im Vergleich zur Gruppe mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie (beim Vergleich auf einem Signifikanzniveau von 0,01). RoActemra subkutan wöchentlich zeigte auch eine klinisch bedeutsame Abnahme des Schubrisikos im Vergleich zu Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie, und zwar sowohl bei Patienten, die mit rezidivierender RZA in die Studie aufgenommen wurden, als auch bei Patienten mit beginnender RZA zu Studienbeginn (Tabelle 7).

Kumulative Glucocorticoid-Dosis

Die kumulative Prednison-Dosis in Woche 52 war signifikant niedriger in den beiden RoActemra-Gruppen verglichen mit den beiden Placebo-Gruppen (Tabelle 7). In einer separaten Analyse der Patienten, die während der ersten 52 Wochen Prednison als Bedarfsmedikation (Escape) zur Behandlung von RZA-Schüben erhalten hatten, variierte die kumulative Prednison-Dosis stark. Der Median der Dosen für Patienten, die eine Escape-Therapie mit Glucocorticoiden in den Gruppen mit RoActemra wöchentlich bzw. alle 2 Wochen erhielten, lagen bei 3.129,75 mg bzw. 3.847 mg. Beide Werte sind deutlich niedriger als der Median der unter der Escape-Glucocorticoid-Therapie verwendeten Dosen in den Gruppen mit Placebo plus 26 Wochen bzw. Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie von 4.023,5 mg bzw. 5.389,5 mg.

Behandlungsergebnisse bezüglich der Lebensqualität

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

MCS von Studienbeginn bis Woche 52 war in den Gruppen mit RoActemra wöchentlich und alle 2 Wochen höher [7,28 bzw. 6,12] als in der Gruppe mit Placebo plus 52 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie [2,84] (allerdings waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant [$p = 0,0252$ für wöchentlich, $p = 0,1468$ für alle 2 Wochen] und ähnlich hoch wie in der Gruppe mit Placebo plus 26 Wochen Prednison-Ausschleichtherapie [6,67]).

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

RA

Intravenöse Anwendung

Die Pharmakokinetik von RoActemra wurde anhand einer Analyse zur Populations-



Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse der Studie WA28119

| | Placebo + 26 Wochen Prednison- Ausschleich- therapie n = 50 | Placebo + 52 Wochen Prednison- Ausschleich- therapie n = 51 | RoActemra 162 mg subkutan wöchentlich + 26 Wochen Prednison- Ausschleichtherapie n = 100 | RoActemra 162 mg subkutan alle 2 Wochen + 26 Wochen Prednison- Ausschleichtherapie n = 49 |
|---|--|--|---|--|
| Primärer Endpunkt | | | | |
| ****Anhaltende Remission (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+26) | | | | |
| Responder in Woche 52, n (%) | 7 (14 %) | 9 (17,6 %) | 56 (56 %) | 26 (53,1 %) |
| Nicht korrigierte Unterschiede in Anteilen (99,5 %-KI) | Entfällt. | Entfällt. | 42 %* (18,00; 66,00) | 39,06 %* (12,46; 65,66) |
| Wichtigster sekundärer Endpunkt | | | | |
| Anhaltende Remission (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+52) | | | | |
| Responder in Woche 52, n (%) | 7 (14 %) | 9 (17,6 %) | 56 (56 %) | 26 (53,1 %) |
| Nicht korrigierte Unterschiede in Anteilen (99,5 %-KI) | Entfällt. | Entfällt. | 38,35 %* (17,89; 58,81) | 35,41 %** (10,41; 60,41) |
| Weitere sekundäre Endpunkte | | | | |
| Zeit bis zum ersten RZA-Schub ¹ (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+26) HR (99 %-KI) | Entfällt. | Entfällt. | 0,23* (0,11; 0,46) | 0,28** (0,12; 0,66) |
| Zeit bis zum ersten RZA-Schub ¹ (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+52) HR (99 %-KI) | Entfällt. | Entfällt. | 0,39** (0,18; 0,82) | 0,48 (0,20; 1,16) |
| Zeit bis zum ersten RZA-Schub ¹ (Patienten mit Rezidiv; Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+26) HR (99 %-KI) | Entfällt. | Entfällt. | 0,23*** (0,09; 0,61) | 0,42 (0,14; 1,28) |
| Zeit bis zum ersten RZA-Schub ¹ (Patienten mit Rezidiv; Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+52) HR (99 %-KI) | Entfällt. | Entfällt. | 0,36 (0,13; 1,00) | 0,67 (0,21; 2,10) |
| Zeit bis zum ersten RZA-Schub ¹ (Patienten mit Krankheitsbeginn; Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+26) HR (99 %-KI) | Entfällt. | Entfällt. | 0,25*** (0,09; 0,70) | 0,20*** (0,05; 0,76) |
| Zeit bis zum ersten RZA-Schub ¹ (Patienten mit Krankheitsbeginn; Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+52) HR (99 %-KI) | Entfällt. | Entfällt. | 0,44 (0,14; 1,32) | 0,35 (0,09; 1,42) |
| Kumulative Glucocorticoid-Dosis (mg) Median in Woche 52 (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+26 ²) | 3.296,00 | Entfällt. | 1.862,00* | 1.862,00* |
| Median in Woche 52 (Tocilizumab-Gruppen vs. Placebo+52 ²) | Entfällt. | 3.817,50 | 1.862,00* | 1.862,00* |
| Explorative Endpunkte | | | | |
| Annualisierte Rezidivrate, Woche 52 [§] Mittel (SD) | 1,74 (2,18) | 1,30 (1,84) | 0,41 (0,78) | 0,67 (1,10) |

* p < 0,0001

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

*** Beschreibender p-Wert < 0,005

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

Remission: Abwesenheit von Schüben und Normalisierung des CRP

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

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

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

[§] Es wurden keine statistischen Analysen durchgeführt

HR = Hazard Ratio

KI = Konfidenzintervall

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

Die folgenden Parameter (vorausberechneter Mittelwert ± Standardabweichung [SD]) wurden für eine Dosierung von 8 mg/kg RoActemra, verabreicht alle 4 Wochen, geschätzt: Steady State Area Under the Curve (AUC) = 38.000 ± 13.000 h · µg/ml, minimale

Serumkonzentration (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 µg/ml und maximale Serumkonzentration (C_{max}) = 182 ± 50,4 µg/ml, und die Akkumulationsverhältnisse für AUC und C_{max} waren mit 1,32 bzw. 1,09 klein. Für C_{min} war das Akkumulationsverhältnis höher (2,49), was aufgrund des Beitrags der nicht linearen Clearance bei geringeren Konzentrationen zu erwarten war. Der Steady State wurde für C_{max} nach der ersten Anwendung und nach 8 und 20 Wochen für AUC bzw. C_{min} erreicht. Die AUC, C_{min} und C_{max} von RoActemra stiegen mit steigendem Körpergewicht. Bei einem Körpergewicht von

≥ 100 kg lagen der vorausberechnete Mittelwert ± Standardabweichung (SD) der AUC, der C_{min} und der C_{max} von RoActemra im Steady State bei 50.000 ± 16.800 h · µg/ml, beziehungsweise bei 24,4 ± 17,5 µg/ml und 226 ± 50,3 µg/ml, was höher liegt als die mittleren Expositionswerte in der oben beschriebenen Patientenpopulation (d.h. alle Körpergewichte). Die Dosis-Wirkungs-Kurve flacht bei höheren Dosierungen ab, was zu geringeren Wirksamkeitsverbesserungen für jede weitere Erhöhung der RoActemra Konzentration führt, sodass klinisch bedeutende Verbesserungen der Wirksamkeit bei Patienten, die mit



> 800 mg RoActemra behandelt wurden, nicht nachgewiesen werden konnten. Aus diesem Grund werden Dosierungen von über 800 mg RoActemra pro Infusion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

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

Elimination

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

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Subkutane Anwendung

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

Die pharmakokinetischen Parameter von RoActemra veränderten sich im Zeitverlauf nicht. Der vorausberechnete Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) der AUC_{1Woche} im Steady State, von C_{min} und von C_{max} von RoActemra 162 mg wöchentlich subkutan lagen bei jeweils $7.970 \pm 3.432 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ und $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Für AUC, C_{min} und C_{max} lag das Akkumulationsverhältnis bei jeweils 6,32, 6,30 und 5,27. Für AUC, C_{min} und C_{max} wurde Steady-State nach 12 Wochen erreicht.

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

AUC, C_{min} und C_{max} lag das Akkumulationsverhältnis bei jeweils 2,67, 6,02 und 2,12. Steady State wurde für AUC und C_{min} nach 12 Wochen und für C_{max} nach 10 Wochen erreicht.

Resorption

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

Elimination

Für Patienten mit RA beträgt die konzentrationsabhängige Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ bei wöchentlicher Anwendung von 162 mg subkutan bis zu 12 Tage und bei Anwendung von 162 mg subkutan alle zwei Wochen 5 Tage im Steady State.

RZA

Subkutane Anwendung

Die Pharmakokinetik von RoActemra bei Patienten mit RZA wurde anhand eines Modells der Populationspharmakokinetik bestimmt, das aus den Daten eines Analysensets von 149 RZA-Patienten bestand, die 162 mg subkutan wöchentlich oder 162 mg subkutan alle 2 Wochen erhielten. Das Modell hatte die gleiche Struktur wie das bereits vorher entwickelte Modell der Populationspharmakokinetik aus Daten von RA-Patienten (siehe Tabelle 8).

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

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

Bei RZA-Patienten wurde bei Patienten mit geringerem Körpergewicht eine höhere Exposition beobachtet. Für die Dosierung mit 162 mg wöchentlich war die Steady-State-

Cavg 51% höher bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 60 kg im Vergleich zu Patienten mit einem Gewicht zwischen 60 kg und 100 kg. Für die Dosierung mit 162 mg jede zweite Woche war die stationäre Cavg 129% höher bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 60 kg im Vergleich zu Patienten mit einem Gewicht zwischen 60 kg und 100 kg. Es gibt begrenzte Daten für Patienten über 100 kg (n = 7).

Resorption

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

Verteilung

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

Elimination

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

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

Spezielle Populationen

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

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

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



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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

Die Behandlung mit einem murinen Analogon löste bei juvenilen Mäusen keine Toxizität aus. Insbesondere ergab sich keine Beein-

trächtigung des Knochenwachstums, der Immunfunktion und der Geschlechtsreife.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate.

Nach Entnahme aus dem Kühlschrank muss RoActemra innerhalb von 8 Stunden verabreicht werden und darf nicht über 30 °C aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖßEN IN DEUTSCHLAND

4 Fertigpens N 2
12 (3 Packungen mit 4) Fertigpens
(Bündelpackung) N 3

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