

Tocilizumab Stap-voor-stap doserings- en toedieningsinstructies voor zorgverleners bij de behandeling van

- **Reumatoïde artritis (RA) (intraveneus of subcutaan)**
- **Reuscelariteritis (GCA) (subcutaan)**
- **Systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA) (intraveneus of subcutaan)**
- **Juveniele idiopathische polyartritis (pJIA) (intraveneus of subcutaan)**

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen:

- Preventie van medische fouten en injectie-/infusiegerelateerde reacties
 - Bereiding van de injectie/infusie
 - Infusiesnelheid
- Controle van de patiënten op injectie-/infusiegerelateerde reacties
- Aanpassing van de dosering of onderbreking van de behandeling bij laboratoriumafwijkingen

Er is voor voorschrijvers ook een risicominalisatie-brochure.

Het informatiepakket voor patiënten (patiëntenwaarschuwingskaart en bijsluiter) moet door de behandelaar aan elke patiënt (of de ouders/voogden van de patiënt) worden gegeven.

Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Inhoudsopgave

DEEL A	
Intraveneuze (IV) toediening door middel van infusie voor RA, sJIA, pJIA	4
Voordat de behandeling begint	5
1. Bepaling van de dosering	6
2. Bereid de patiënt voor op de infusie	7
3. Bereiding van het infuus	8
4. Toediening van het infuus	10
DEEL B	
Subcutane (SC) toediening door middel van injectie	12
I. met een voorgevulde spuit voor RA, GCA, pJIA en sJIA	12
Voordat de behandeling begint	13
1. Bepaling van de dosering	14
2. Toedieningsinstructies van de injectie	14
3. Verkorte instructies voor gebruik van de voorgevulde spuit	16
II. met een voorgevulde pen voor RA, GCA, pJIA en sJIA	18
Voordat de behandeling begint	19
4. Bepaling van de dosering	20
5. Toedieningsinstructies van de injectie	20
6. Verkorte instructies voor gebruik van de voorgevulde pen	22
DEEL C	
Doseerkaarten	25
RA en GCA	26
pJIA	28
sJIA	30

EXTRA MATERIAAL OPVRAGEN

U kunt extra materiaal opvragen via de Regulatory Affairs afdeling van Fresenius Kabi via bene.ra@fresenius-kabi.com of 0032 3 880 73 00.

Aanvullende informatie betreffende tocilizumab is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

MELD BIJWERKINGEN BIJ HET NEDERLANDS BIJWERKINGENCENTRUM LAREB

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Voor het melden van bijwerkingen en/of medische informatie kunt u ook contact opnemen met de Vigilantieafdeling van Fresenius Kabi via bene.vig@fresenius-kabi.com of 0032 3 880 73 00.



Voordat de behandeling begint

Voordat de behandeling met tocilizumab begint, is het belangrijk dat u de beschikbare informatie van de 'Belangrijke risicoinformatie'-kaart met iedere patiënt en/of de ouders/voogden van de patiënt doorneemt. Dit zal uw patiënten en de ouders/voogden helpen te begrijpen wat zij van de behandeling met tocilizumab kunnen verwachten.

Alvorens tocilizumab toe te dienen, ga na of de patiënt:

- Een infectie heeft, behandeld wordt voor een infectie of een voorgeschiedenis heeft van terugkerende infecties
- Tekenen vertoont van een infectie, zoals koorts, hoesten of hoofdpijn, of zich niet lekker voelt
- Herpes zoster heeft of een andere huidinfectie met open wondjes
- Een overgevoeligheidsreactie heeft gehad op een geneesmiddel, waaronder tocilizumab
- Een vrouw in de vruchtbare leeftijd is die zwanger is, zwanger zou kunnen zijn of zwanger wil worden, of borstvoeding geeft
- Diabetes heeft, of andere onderliggende aandoeningen die predisponerend zijn voor infecties
 - Tuberculose heeft of in direct contact is geweest met iemand die tuberculose heeft
 - o Zoals aanbevolen voor andere biologicals voor de behandeling van RA, sJIA of pJIA, moeten patiënten gescreend worden op latente tuberculose-infectie voorafgaand aan de behandeling met tocilizumab. Patiënten met een latente tuberculose moeten behandeld worden met standaard antimycobacteriële geneesmiddelen voordat de behandeling met tocilizumab wordt gestart
- Andere biologicals gebruikt voor de behandeling van RA, sJIA of pJIA, of de volgende geneesmiddelen gebruikt: atorvastatine, methylprednisolon, dexamethason, calciumkanaalblockers, theofylline, warfarine, fenytoïne, ciclosporine of benzodiazepines
- Een virale hepatitis of een andere aandoening van de lever heeft of heeft gehad
- Een geschiedenis van gastro-intestinale zweren of diverticulitis heeft
- Recent een vaccinatie heeft gehad of een vaccinatie gepland heeft
- Kanker, cardiovasculaire risicofactoren zoals verhoogde bloeddruk en verhoogde cholesterolwaarden, of matige tot ernstige problemen met de nierfunctie heeft
- Een geschiedenis van macrofaag activatie syndroom (MAS) heeft (alleen voor sJIA-patiënten)
- Aanhoudende hoofdpijn heeft.

Deel A



Intraveneuze (IV) toediening door middel van infusie voor RA, sJIA en pJIA

1. Bepaling van de dosering

De dosis van tocilizumab intraveneus wordt berekend op basis van het gewicht van de patiënt. Controleer voor toediening of het gewicht niet veranderd is sinds de vorige toediening. Als dit wel zo is, neem dan contact op met de voorschrijver om te bespreken of de dosis moet worden aangepast.

Aanbevolen dosering RA:

8 mg/kg eenmaal per 4 weken

Bij patiënten die meer dan 100 kg wegen, worden doses hoger dan 800 mg per infusie niet aanbevolen.

Aanbevolen dosering sJIA bij kinderen van 2 jaar en ouder:

<30 kg: 12 mg/kg eenmaal per 2 weken

≥30 kg: 8 mg/kg eenmaal per 2 weken

–

Aanbevolen dosering pJIA:

<30 kg: 10 mg/kg eenmaal per 4 weken

≥30 kg: 8 mg/kg eenmaal per 4 weken

–

Als de dosis is berekend, kies dan de combinatie van injectieflacons die het beste bij de behoeften van de patiënt past. Tocilizumab is beschikbaar in drie verschillende verpakkingen: 400 mg (20 ml), 200 mg (10 ml) en 80 mg (4 ml).

Zie voor meer details, en de doseringstabel, de doseerkaarten voor RA en GCA, sJIA of pJIA in Deel C van deze brochure.

2. Bereid de patiënt voor op de infusie



- Koppel een IV-infusieset aan een IV-zak van 0,9% (9 mg/ml) steriele, niet-pyrogene natriumchloride oplossing voor injectie en spoel de buis door zonder medicatie.
- Bereid de injectieplaats voor en breng de katheter in. Maak de IV-buis aan de katheter vast.
- Premedicatie is niet nodig bij tocilizumab. Start de infusie van 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride.



3. Bereiding van het infuus

Tocilizumab mag niet gelijktijdig met andere medicatie door dezelfde IV-lijn worden toegediend. Er zijn geen fysische of biochemische verenigbaarheidsstudies gedaan om de gelijktijdige toediening van tocilizumab met andere geneesmiddelen te evalueren.

Tocilizumab is een reeds gemengde oplossing en vereist geen reconstitutie.

De vervaldatum moet altijd worden gecontroleerd voor gebruik. Het tocilizumab-concentraat voor IV-infusie moet aseptisch worden verdund, zoals hieronder beschreven:

- Hoewel tocilizumab in de koelkast bewaard dient te worden, dient voor de infusie de volledig verdunde oplossing van tocilizumab op kamertemperatuur te zijn. De volledig verdunde oplossing van tocilizumab voor infusies kan vanuit chemische en fysische oogpunt bij een temperatuur van maximaal 30°C 24 uur bewaard worden, mits de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Hierbij dient de oplossing tijdens het bewaren beschermd te worden tegen licht. Tocilizumab-oplossing bevat geen conserveermiddel, daarom dient men restanten niet te gebruiken.

Patiënten < 30 kg

- Onttrek, onder aseptische omstandigheden, een volume steriele, pyrogeenvrije natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie vanuit een **50 ml** infuuszak dat gelijk is aan het volume tocilizumab-concentraat dat nodig is voor de dosis van de patiënt.
- De benodigde hoeveelheid tocilizumab-concentraat (**0,6 ml/kg voor sJIA-patiënten en 0,5 ml/kg voor pJIA-patiënten**) moet uit de injectieflacon worden getrokken en in de infuuszak van 50 ml worden gespoten. Dit dient te resulteren in een totaalvolume van 50 ml.

Patiënten ≥ 30 kg

- Onttrek, onder aseptische omstandigheden, een volume steriele, pyrogeenvrije natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie vanuit een **100 ml** infuuszak dat gelijk is aan het volume tocilizumab-concentraat dat nodig is voor de dosis van de patiënt.
- De benodigde hoeveelheid tocilizumab-concentraat (**0,4 ml/kg voor alle patiënten**) moet uit de injectieflacon worden getrokken en in de infuuszak van 100 ml worden gespoten. Dit dient te resulteren in een totaalvolume van 100 ml.

- Voeg langzaam tocilizumab-concentraat voor IV-infusie uit alle benodigde injectieflacons toe aan de infuuszak. Voor het mengen van de oplossing de infuuszak voorzichtig omkeren, om schuimvorming te voorkomen.
- Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel gecontroleerd te worden op aanwezigheid van deeltjes of verkleuring. Alleen oplossingen die helder en kleurloos tot licht geel en nagenoeg vrij van zichtbare deeltjes zijn, mogen worden verdund.
- Gooi de naald en spuit weg in een naaldencontainer zodra u deze gebruikt heeft.



4. Toediening van het infuus



De infusie dient gedurende 60 minuten te worden toegediend. **Het dient te worden toegediend middels een infusieset en nooit als intraveneuze bolusinjectie.**

Tijdens toediening dient u de patiënt op infusiegerelateerde reacties te controleren.

Als er een anafylactische reactie of andere ernstige overgevoeligheidsreactie/ ernstige infusiegerelateerde reactie optreedt, moet de toediening van tocilizumab onmiddellijk worden gestopt.

Zodra de infusie is voltooid, verwijder de katheter en gooi zorgvuldig alle materialen weg, maak de infusieplaats schoon, verbind deze en controleer de vitale functies van de patiënt.



Voordat de behandeling begint

Voordat de behandeling met tocilizumab begint, is het belangrijk dat u de beschikbare informatie van de 'Belangrijke risicoinformatie'-kaart met iedere patiënt doorneemt. Dit zal uw patiënten helpen te begrijpen wat zij van de behandeling met tocilizumab kunnen verwachten.

Alvorens tocilizumab toe te dienen, ga na of de patiënt:

- Een infectie heeft, behandeld wordt voor een infectie of een voorgeschiedenis heeft van terugkerende infecties
- Tekenen vertoont van een infectie, zoals koorts, hoesten of hoofdpijn, of zich niet lekker voelt
- Herpes zoster heeft of een andere huidinfectie met open wondjes
- Een overgevoeligheidsreactie heeft gehad op een geneesmiddel, waaronder tocilizumab
- Een vrouw in de vruchtbare leeftijd is die zwanger is, zwanger zou kunnen zijn of zwanger wil worden, of borstvoeding geeft
- Diabetes heeft, of andere onderliggende aandoeningen die predisponerend zijn voor infecties
- Tuberculose heeft of in direct contact is geweest met iemand die tuberculose heeft
 - o Zoals aanbevolen voor andere biologicals, moeten patiënten gescreend worden op latente tuberculose-infectie voorafgaand aan de behandeling met tocilizumab. Patiënten met een latente tuberculose moeten behandeld worden met standaard antimycobacteriële geneesmiddelen voordat de behandeling met tocilizumab wordt gestart
- Andere biologicals gebruikt voor de behandeling van RA of de volgende geneesmiddelen gebruikt: atorvastatine, methylprednisolon, dexamethason, calciumkanaalblockers, theofylline, warfarine, fenytoïne, ciclosporine of benzodiazepines
- Een virale hepatitis of een andere aandoening van de lever heeft of heeft gehad
- Een geschiedenis van gastro-intestinale zweren of diverticulitis heeft
- Recent een vaccinatie heeft gehad of een vaccinatie gepland heeft
- Kanker, cardiovasculaire risicofactoren zoals verhoogde bloeddruk en verhoogde cholesterolwaarden, of matige tot ernstige problemen met de nierfunctie heeft
- Aanhoudende hoofdpijn heeft.

Deel B



I: Subcutane (SC) toediening door middel van injectie met een voorgevulde spuit voor RA, GCA, pJIA en sJIA

1. Bepaling van de dosering

- Patiënten moeten minstens 10 kg wegen als ze tocilizumab subcutaan krijgen.
- De aanbevolen dosering is:

RA en GCA

- o eenmaal per week 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde spuit)

pJIA (bij kinderen van 2 jaar en ouder)

- o < 30 kg: eenmaal per 3 weken 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde spuit)
- o ≥ 30 kg: eenmaal per 2 weken 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde spuit)

sJIA (bij kinderen van 1 jaar en ouder)

- o < 30 kg: eenmaal per 2 weken 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde spuit)
- o ≥ 30 kg: eenmaal per week 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde spuit)

2. Toedieningsinstructies van de injectie

Tocilizumab wordt geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik, voorzien van een naald met veiligheidsmechanisme met verlengde vingersteunen. De voorgevulde spuiten moeten worden bewaard bij 2 tot 8 °C en mogen niet worden ingevroren. De voorgevulde spuiten moeten in de buitenverpakking worden bewaard, ter bescherming tegen licht en vocht. De voorgevulde spuiten moeten buiten het zicht en bereik van kinderen worden gehouden. De vervaldatum moet altijd worden gecontroleerd voor gebruik.

- Controleer de voorgevulde spuit visueel op deeltjes en verkleuring vóór toediening en controleer de vervaldatum. Gebruik de spuit niet als de vervaldatum is verlopen of als het geneesmiddel ondoorzichtig is of deeltjes bevat, een andere kleur heeft dan kleurloos tot lichtgeel of als een deel van de spuit beschadigd is.
- Eenmaal buiten de koelkast moet Tocilizumab binnen 14 dagen worden toegediend en mag het niet boven 25 °C worden bewaard en beschermd worden tegen licht.
- Na het verwijderen uit de koelkast moet de voorgevulde spuit op kamertemperatuur gebracht worden, door minstens 30 minuten te wachten voordat Tocilizumab wordt geïnjecteerd. Warm de voorgevulde spuit niet op een andere manier op.
- De voorgevulde spuit mag niet worden geschud.
- Was uw handen met water en zeep.
- Kies een injectieplaats en bereid deze voor. De aanbevolen injectieplaatsen zijn de voorkant en het midden van de dijbenen en het lagere gedeelte van de buik onder de navel, behalve de 5 centimeter direct rondom de navel. Maak de gekozen injectieplaats schoon met behulp van een alcoholdoekje en laat de huid drogen gedurende ongeveer 10 seconden. Een andere injectieplaats, ten minste 3 cm verwijderd van de vorige injectieplaats, moet gebruikt worden voor volgende injecties.

- Injecteer niet in moedervlekken, littekens, blauwe plekken of op plaatsen waar de huid gevoelig, rood, hard of beschadigd is. Injecteer niet op plaatsen die geïrriteerd kunnen worden door een riem of heupband.
- Controleer de patiënt op ernstige overgevoeligheidsreacties na de injectie alsook op reacties op de injectieplaats.



3. Verkorte instructies voor gebruik van de voorgevulde spuit

1. VERWIJDER DE NAALDDOP

De voorgevulde spuit niet schudden. Verwijder de naalddop. Houd de voorgevulde spuit bij de doorzichtige naaldbeschermer in één hand.

Gebruik uw andere hand om de naalddop te verwijderen door de dop er recht af te trekken. Houd de zuiger niet vast terwijl u de naalddop verwijdert.

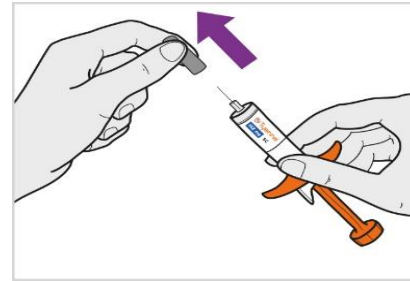
Als u de naalddop niet kunt verwijderen, vraag dan een zorgverlener om hulp of neem contact op met uw arts.

Gooi de naalddop weg in de naaldencontainer.

Mogelijk ziet u druppels vloeistof aan de punt van de naald.

Dit is normaal en heeft geen invloed op uw dosis.

Raak de naald niet aan en laat hem niet in aanraking komen met een oppervlak na het verwijderen van de naalddop, want dit kan per ongeluk een naaldprik veroorzaken.

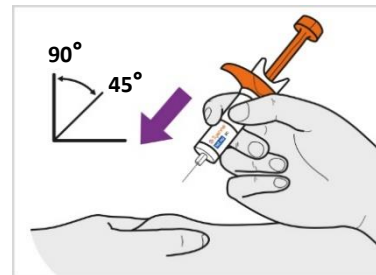
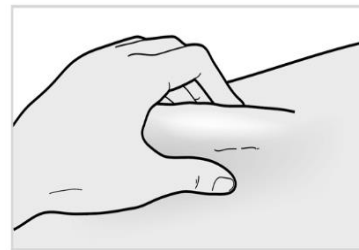


2. KNIJP IN DE HUID EN INJECTEER

Knijp met uw vrije hand zachtjes rond het gebied waar u van plan bent te injecteren en houd het stevig vast om injectie in een spier te voorkomen.

Houd de voorgevulde spuit vast als een potlood.

Duw met een snelle korte beweging de naald helemaal in de huid, in een hoek tussen 45 en 90 graden. Het is belangrijk om de juiste hoek te gebruiken om er zeker van te zijn dat het medicijn onder de huid (in het vetweefsel) wordt toegediend, anders kan de injectie pijnlijk zijn en werkt het medicijn mogelijk niet.

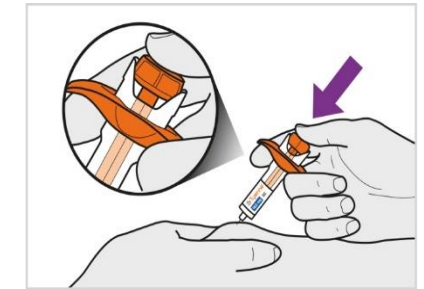
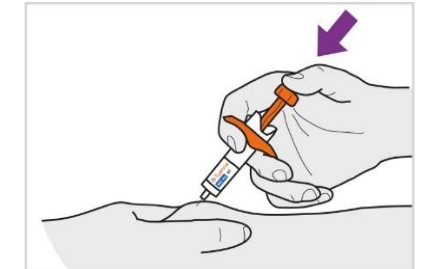


3. ZUIGER INDRUKKEN

Gebruik uw duim om zachtjes de zuiger helemaal naar beneden te duwen.

Blijf op de zuiger duwen om de volledige dosis toe te dienen, totdat u niet meer kunt drukken.

Haal de naald niet uit de huid wanneer de zuiger helemaal naar beneden is geduwd.



4. BEËINDIG DE INJECTIE

Houd de spuit stevig vast zonder hem te bewegen, in dezelfde hoek als waarin hij is ingebracht.

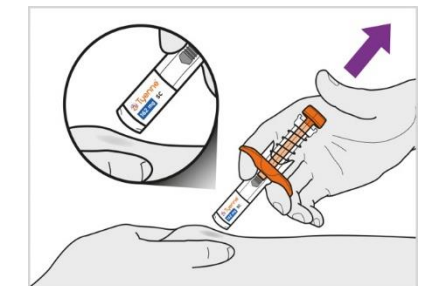
Laat uw duim langzaam los van de zuiger. De zuiger zal omhoog bewegen.

Het veiligheidssysteem verwijdert de naald van de huid en de naald wordt bedekt. Laat de huid los.

Gebruik een spuit niet opnieuw, zelfs niet bij gedeeltelijke injectie.

Plaats de dop niet terug op de naald, dit kan leiden tot prikincidenten.

Gooi uw gebruikte spuit direct na gebruik weg in een naaldencontainer.



II: Subcutane (SC) toediening door middel van injectie met een voorgevulde pen voor RA, GCA, pJIA en sJIA

Voordat de behandeling begint

Voordat de behandeling met tocilizumab begint, is het belangrijk dat u de beschikbare informatie van de 'Belangrijke risicoinformatie'-kaart met iedere patiënt doorneemt. Dit zal uw patiënten helpen te begrijpen wat zij van de behandeling met tocilizumab kunnen verwachten.

Alvorens tocilizumab toe te dienen, ga na of de patiënt:

- Een infectie heeft, behandeld wordt voor een infectie of een voorgeschiedenis heeft van terugkerende infecties
- Tekenen vertoont van een infectie, zoals koorts, hoesten of hoofdpijn, of zich niet lekker voelt
- Herpes zoster heeft of een andere huidinfectie met open wondjes
- Een overgevoeligheidsreactie heeft gehad op een geneesmiddel, waaronder tocilizumab
- Een vrouw in de vruchtbare leeftijd is die zwanger is, zwanger zou kunnen zijn of zwanger wil worden, of borstvoeding geeft
- Diabetes heeft, of andere onderliggende aandoeningen die predisponerend zijn voor infecties
- Tuberculose heeft of in direct contact is geweest met iemand die tuberculose heeft
 - o Zoals aanbevolen voor andere biologicals, moeten patiënten gescreend worden op latente tuberculose-infectie voorafgaand aan de behandeling met tocilizumab. Patiënten met een latente tuberculose moeten behandeld worden met standaard antimycobacteriële geneesmiddelen voordat de behandeling met tocilizumab wordt gestart
- Andere biologicals gebruikt voor de behandeling van RA of de volgende geneesmiddelen gebruikt: atorvastatine, methylprednisolon, dexamethason, calciumkanaalblockers, theofylline, warfarine, fenytoïne, ciclosporine of benzodiazepines
- Een virale hepatitis of een andere aandoening van de lever heeft of heeft gehad
- Een geschiedenis van gastro-intestinale zweren of diverticulitis heeft
- Recent een vaccinatie heeft gehad of een vaccinatie gepland heeft
- Kanker, cardiovasculaire risicofactoren zoals verhoogde bloeddruk en verhoogde cholesterolwaarden, of matige tot ernstige problemen met de nierfunctie heeft
- Aanhoudende hoofdpijn heeft.

1. Bepaling van de dosering

- Patiënten moeten minstens 10 kg wegen als ze tocilizumab subcutaan krijgen.
- De aanbevolen dosering is:

RA en GCA

o eenmaal per week 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde pen)

pJIA (bij kinderen van 12 jaar en ouder)

o < 30 kg: eenmaal per 3 weken 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde pen)

o ≥ 30 kg: eenmaal per 2 weken 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde pen)

sJIA (bij kinderen van 12 jaar en ouder)

o < 30 kg: eenmaal per 2 weken 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde pen)

o ≥ 30 kg: eenmaal per week 162 mg (de inhoud van 1 voorgevulde pen).

- Controleer de patiënt op ernstige overgevoelighedsreacties na de injectie alsook op reacties op de injectieplaats.

2. Toedieningsinstructies van de injectie

Tocilizumab wordt geleverd in eenmalig te gebruiken voorgevulde pennen. De voorgevulde pennen moeten worden bewaard bij 2 tot 8°C en mogen niet worden ingevroren. De voorgevulde pennen moeten in de buitenverpakking worden bewaard, ter bescherming tegen licht en vocht. De voorgevulde pennen moeten buiten het zicht en bereik van kinderen worden gehouden. De vervaldatum moet altijd worden gecontroleerd voor gebruik.

- Controleer de voorgevulde pen visueel op deeltjes en verkleuring vóór toediening en controleer de vervaldatum. Gebruik de pen niet als de vervaldatum is verlopen of als het geneesmiddel troebel is of deeltjes bevat, een andere kleur heeft dan kleurloos tot lichtgeel of als een deel van de pen beschadigd is.
- Eenmaal buiten de koelkast moet Tocilizumab binnen 14 dagen worden toegediend en mag het niet boven 25°C worden bewaard en beschermd worden tegen licht.
- Na het verwijderen uit de koelkast moet de voorgevulde pen op kamertemperatuur gebracht worden, door gedurende 45 minuten te wachten voordat Tocilizumab wordt geïnjecteerd. Warm de voorgevulde pen niet op een andere manier op.
- De voorgevulde pen mag niet worden geschud.
- Was uw handen met water en zeep.
- Kies een injectieplaats en bereid deze voor. De aanbevolen injectieplaatsen zijn de voorkant en het midden van de dijbenen en het lagere gedeelte van de buik onder de navel, behalve de 5 centimeter direct rondom de navel. Maak de gekozen injectieplaats schoon met behulp van een alcoholdoekje en laat de huid drogen. Kies elke keer een andere plaats om roodheid, irritatie of andere huidproblemen te beperken.
- Injecteer niet in moedervlekken, littekens, blauwe plekken of op plaatsen waar de huid gevoelig, rood, hard of beschadigd is. Injecteer niet op plaatsen die geïrriteerd kunnen worden door een riem of heupband.

3. Verkorte instructies voor gebruik van de voorgevulde pen

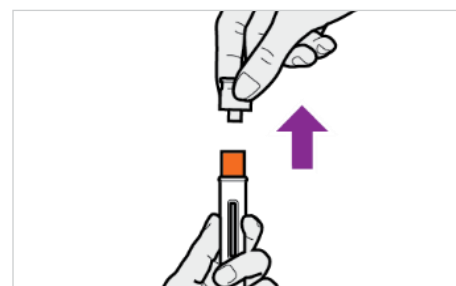
1. VERWIJDER DE DOORZICHTIGE DOP

Houd de voorgevulde pen met één hand stevig vast met de doorzichtige dop bovenaan, recht omhoog wijzend. Trek de doorzichtige dop er krachtig en recht af met uw andere hand, zonder te draaien.

Raak de naaldbeschermer (het oranje gedeelte dat zich aan de punt van de voorgevulde pen bevindt) niet aan, omdat dit per ongeluk een naaldprik kan veroorzaken.

Gebruik de voorgevulde pen **onmiddellijk** na het verwijderen van de dop om contaminatie te voorkomen.

Probeer de dop **nooit** opnieuw op de naald te zetten, zelfs niet aan het einde van de injectie.



2. PLAATS DE PEN OP DE HUID

Gooi de doorzichtige dop weg. Draai de voorgevulde pen zodat de oranje naaldbeschermer naar beneden wijst.

Plaats uw hand zo op de voorgevulde pen dat u het venster kunt zien.

Plaats de voorgevulde pen tegen uw huid in een hoek van 90 graden (recht).

Houdt de voorgevulde pen **niet** schuin om er zeker van te zijn dat u onder de huid injecteert (in vetweefsel).

U hoeft **niet** in de huid te knijpen.



3. INJECTEER

Duw de voorgevulde pen in één beweging stevig tegen uw huid totdat u een **eerste klik** hoort.

De oranje zuigerstang zal tijdens de injectie door het venster bewegen (dit betekent dat de injectie gestart is). **WACHT** en houd de voorgevulde pen op zijn plaats totdat u een **tweede klik** hoort.

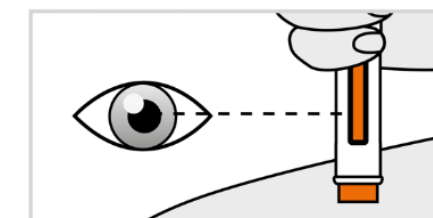
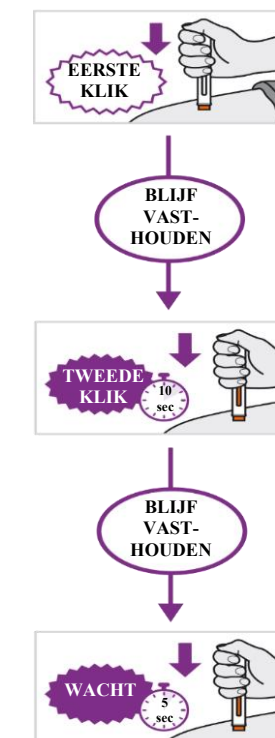
Dit kan tot 10 seconden duren. Blijf **VASTHOUDEN**.

Wacht en tel langzaam tot 5 nadat u de tweede klik hoort.

Blijf de voorgevulde pen op zijn plaats **VASTHOUDEN** om er zeker van te zijn dat u een volledige dosis injecteert.

Til de voorgevulde pen **niet** op voordat u zeker weet dat er 5 seconden zijn verstreken en de injectie is voltooid.

Terwijl u de voorgevulde pen op zijn plaats houdt, controleert u het venster om er zeker van te zijn dat de oranje zuigerstang volledig in het kijkvenster is verschenen en niet meer beweegt.



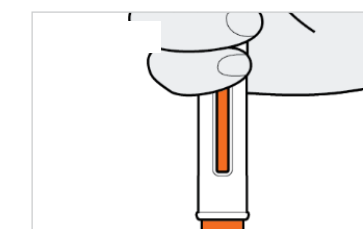
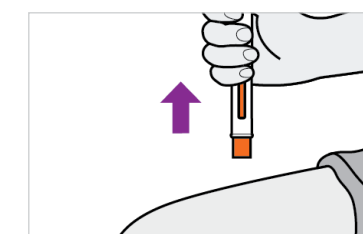
4. BEËINDIG DE INJECTIE

Til de voorgevulde pen na de injectie recht op van uw huid. De naaldbeschermer zal naar beneden schuiven en de naald bedekken.

Zet de dop **niet** opnieuw op de voorgevulde pen.

Controleer het venstertje om er zeker van te zijn dat de oranje plunjerstang helemaal naar beneden is gekomen.

Gooi uw gebruikte voorgevulde pen na gebruik meteen in een naaldencontainer.



Deel C

Doseerkaarten RA en GCA, pJIA en sJIA

Tocilizumab voor RA en GCA

Verkorte doseerkaart (IV en SC)

Dosering bij RA-patiënten is:

Subcutaan 162 mg per week
Intraveneus 8 mg/kg eenmaal per 4 weken




Voor patiënten die meer dan 100 kg wegen worden doses van meer dan 800 mg per infusie niet aanbevolen.


















































































Dosering bij GCA-patiënten is:

Subcutaan 162 mg per week in combinatie met een afbouwende glucocorticoïdenbehandeling

Tocilizumab monotherapie mag niet gebruikt worden voor de behandeling van acute relapsen.

Doseringstabel voor IV (niet van toepassing voor SC):

 400 mg (20 ml)  200 mg (10 ml)  80 mg (4 ml)

8 mg/kg dosis			
Gewicht (kg)	Dosis (mg)	Dosis (ml)	Flacon combinaties
50	400	20.0	
52	416	20.8	 + 
54	432	21.6	 + 
56	448	22.4	 + 
58	464	23.2	 + 
60	480	24.0	 + 
62	496	24.8	 +  +  +  + 
64	512	25.6	 +  +  +  + 
66	528	26.4	 +  + 
68	544	27.2	 +  + 
70	560	28.0	 +  + 
72	576	28.8	 + 
74	592	29.6	 + 
76	608	30.4	 +  +  + 
78	624	31.2	 +  +  + 
80	640	32.0	 +  +  + 
82	656	32.8	 +  + 
84	672	33.6	 +  + 
86	688	34.4	 +  +  +  + 
88	704	35.2	 +  +  +  + 
90	720	36.0	 +  +  +  + 
92	736	36.8	 +  +  + 
94	752	37.6	 +  +  + 
96	768	38.4	 + 
98	784	39.2	 + 
>100	800	40.0	 + 

Infusiegerelateerde reacties

Controleer de patiënt tijdens de infusie nauwlettend op tekenen en symptomen van overgevoeligheid, waaronder anafylaxie. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige overgevoeligheidsreactie/ ernstige infusiegerelateerde reactie optreedt moet toediening van tocilizumab onmiddellijk gestopt worden en moet een passende behandeling worden gestart.

Dosisaanpassingen als gevolg van laboratoriumafwijkingen bij RA en GCA

Leverenzymafwijkingen

Laboratoriumwaarde	Actie intraveneus	Actie subcutaan
> 1 tot 3 x <i>Upper Limit of Normal</i> (ULN)	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen. Bij aanhoudende stijging binnen dit bereik, verlaag de tocilizumab-dosering naar 4 mg/kg of onderbreek de behandeling met tocilizumab totdat de alanine aminotransferase (ALAT) of aspartaat aminotransferase (ASAT) zijn genormaliseerd. Herstart de behandeling met 4 mg/kg of 8 mg/kg, indien klinisch verantwoord.	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte DMARD's (RA) of immunomodulerende middelen (GCA), indien aangewezen. Bij aanhoudende stijging binnen dit bereik, verlaag de doseringsfrequentie van tocilizumab naar een injectie om de week of onderbreek de behandeling met tocilizumab totdat de ALAT of ASAT zijn genormaliseerd. Herstart de behandeling met een injectie elke week of om de week, indien klinisch verantwoord.
> 3 tot 5 x ULN (bevestigd middels herhaald testen)	Onderbreek de behandeling met tocilizumab tot de waarde van < 3 x ULN is bereikt en volg de hierboven beschreven aanbevelingen voor de waarde van > 1 tot 3 x ULN. Bij een aanhoudende stijging van > 3 x ULN, staak de behandeling met tocilizumab.	
> 5 x ULN	Staak de behandeling met tocilizumab.	

Laag absoluut aantal neutrofielen (ANC)

Laboratoriumwaarde (cellen x 10 ⁹ /l)	Actie intraveneus	Actie subcutaan
ANC > 1	Handhaaf de dosering.	
ANC 0,5 tot 1	Onderbreek de behandeling met tocilizumab. Wanneer het ANC toeneemt tot > 1 x 10 ⁹ /l, hervat de behandeling met tocilizumab met een dosering van 4 mg/kg en verhoog tot 8 mg/kg, indien klinisch verantwoord.	Onderbreek de behandeling met tocilizumab. Wanneer het ANC toeneemt tot > 1 x 10 ⁹ /l, hervat de behandeling met tocilizumab met een dosering om de week en verhoog tot een injectie elke week, indien klinisch verantwoord.
ANC < 0,5	Staak de behandeling met tocilizumab.	

Laag trombocytenaantal

Laboratoriumwaarde (cellen x 10 ³ /µl)	Actie intraveneus	Actie subcutaan
50 tot 100	Onderbreek de behandeling met tocilizumab. Wanneer het trombocytenaantal > 100 x 10 ³ /µl is, hervat de behandeling met tocilizumab met een dosering van 4 mg/kg en verhoog tot 8 mg/kg, indien klinisch verantwoord.	Onderbreek de behandeling met tocilizumab. Wanneer het trombocytenaantal > 100 x 10 ³ /µl is, hervat de behandeling met tocilizumab met een dosering om de week en verhoog tot een injectie elke week, indien klinisch verantwoord.
< 50	Staak de behandeling met tocilizumab.	

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk bij patiënten van 65 jaar en ouder.

Verminderde nierfunctie

Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie. Tocilizumab is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Bij deze patiënten moet de nierfunctie nauwgezet worden gecontroleerd.

Verminderde leverfunctie

Tocilizumab is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Daarom kunnen geen aanbevelingen worden gedaan met betrekking tot de dosering.

Tocilizumab voor Juveniele Idiopathische Polyarthritis (pJIA)

Verkorte doseerkaart (IV en SC)

De dosering bij pJIA-patiënten is:

Voorgevulde spuit (kinderen van 2 jaar en ouder)

< 30 kg: 162 mg (1 voorgevulde spuit) eenmaal per 3 weken
 ≥ 30 kg: 162 mg (1 voorgevulde spuit) eenmaal per 2 weken

Voorgevulde pen (kinderen van 12 jaar en ouder)

< 30 kg: 162 mg (1 voorgevulde pen) eenmaal per 3 weken
 ≥ 30 kg: 162 mg (1 voorgevulde pen) eenmaal per 2 weken

Patienten moeten minstens 10 kg wegen als ze tocilizumab subcutaan krijgen.

De voorgevulde pen mag niet gebruikt worden voor de behandeling van pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar vanwege het potentiële risico van intramusculaire injectie doordat het weefsel van de onderhuid dunner is.

De dosis dient berekend te worden op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt bij elke toediening. Een wijziging in de dosis dient alleen gebaseerd te zijn op een blijvende verandering in het lichaamsgewicht van de patiënt in de tijd (bijv. binnen 3 weken).

Intraveneuze infusie (kinderen van 2 jaar en ouder)

< 30 kg: 10 mg/kg eenmaal per 4 weken
 ≥ 30 kg: 8 mg/kg eenmaal per 4 weken

Doserings tabel voor IV (niet van toepassing voor SC):

 400 mg (20 ml)  200 mg (10 ml)  80 mg (4 ml)

	Gewicht (kg)	Dosis (mg)	Dosis (ml)	Flacon combinaties
10 mg/kg per 4 weken	10	100	5.0	1 + 1
	12	120	6.0	1 + 1
	14	140	7.0	1 + 1
	16	160	8.0	1 + 1
	18	180	9.0	1 + 1
	20	200	10.0	1 + 1
	22	220	11.0	1 + 1 + 1
	24	240	12.0	1 + 1 + 1
	26	260	13.0	1 + 1 + 1
	28	280	14.0	1 + 1 + 1
	30	240	12.0	1 + 1 + 1
	32	256	12.8	1 + 1 + 1
	34	272	13.6	1 + 1 + 1
	36	288	14.4	1 + 1 + 1 + 1
8 mg/kg per 4 weken	38	304	15.2	1 + 1 + 1 + 1
	40	320	16.0	1 + 1 + 1 + 1
	42	336	16.8	1 + 1 + 1 + 1
	44	352	17.6	1 + 1 + 1 + 1
	46	368	18.4	1 + 1 + 1 + 1
	48	384	19.2	1 + 1 + 1 + 1
	50	400	20.0	1 + 1 + 1 + 1
	52	416	20.8	1 + 1 + 1 + 1
	54	432	21.6	1 + 1 + 1 + 1
	56	448	22.4	1 + 1 + 1 + 1
	58	464	23.2	1 + 1 + 1 + 1
	60	480	24.0	1 + 1 + 1 + 1
	62	496	24.8	1 + 1 + 1 + 1
	64	512	25.6	1 + 1 + 1 + 1
	66	528	26.4	1 + 1 + 1 + 1
	68	544	27.2	1 + 1 + 1 + 1
	70	560	28.0	1 + 1 + 1 + 1
	72	576	28.8	1 + 1 + 1 + 1
	74	592	29.6	1 + 1 + 1 + 1
	76	608	30.4	1 + 1 + 1 + 1
	78	624	31.2	1 + 1 + 1 + 1
	80	640	32.0	1 + 1 + 1 + 1
	82	656	32.8	1 + 1 + 1 + 1
	84	672	33.6	1 + 1 + 1 + 1
86	688	34.4	1 + 1 + 1 + 1	
88	704	35.2	1 + 1 + 1 + 1	
90	720	36.0	1 + 1 + 1 + 1	
92	736	36.8	1 + 1 + 1 + 1	
94	752	37.6	1 + 1 + 1 + 1	
96	768	38.4	1 + 1 + 1 + 1	
98	784	39.2	1 + 1 + 1 + 1	
>100	800	40.0	1 + 1 + 1 + 1	

Infusiegerelateerde reacties

Controleer de patiënt tijdens de infusie nauwlettend op tekenen en symptomen van overgevoeligheid, waaronder anafylaxie. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige overgevoelighedsreactie/ ernstige infusiegerelateerde reactie optreedt moet toediening van tocilizumab onmiddellijk gestopt worden en moet een passende behandeling worden gestart.

Doseringsaanpassingen als gevolg van laboratoriumafwijkingen bij pJIA

Leverenzymafwijkingen

Laboratoriumwaarde	Actie
> 1 tot 3 x Upper Limit of Normal (ULN)	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen. Bij aanhoudende stijgingen binnen dit bereik, onderbreek de behandeling met tocilizumab tot ALAT/ASAT zijn genormaliseerd.
> 3 x ULN tot 5 x ULN	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen. Onderbreek de behandeling met tocilizumab totdat < 3x ULN is bereikt en volg de hierboven beschreven aanbevelingen voor de waarde van >1 tot 3x ULN.
> 5 x ULN	Stak de behandeling met tocilizumab. Een beslissing om de behandeling met tocilizumab bij pJIA te staken vanwege een laboratoriumafwijking moet gebaseerd worden op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

Laag absoluut aantal neutrofielen (ANC)

Laboratoriumwaarde (cellen x 10 ⁹ /l)	Actie
ANC > 1	Handhaaf de dosering.
ANC 0,5 tot 1	Onderbreek de behandeling met tocilizumab. Wanneer het ANC toeneemt tot > 1 x 10 ⁹ /l, hervat de behandeling met tocilizumab.
ANC < 0,5	Stak de behandeling met tocilizumab. Een beslissing om de behandeling met tocilizumab bij pJIA te staken vanwege een laboratoriumafwijking moet gebaseerd worden op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

Laag trombocytenaantal

Laboratoriumwaarde (cellen x 10 ³ /µl)	Actie
50 tot 100	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen. Onderbreek de behandeling met tocilizumab. Wanneer het trombocytenaantal > 100 x 10 ³ /µl is, hervat de behandeling met tocilizumab.
< 50	Stak de behandeling met tocilizumab. Een beslissing om de behandeling met tocilizumab bij pJIA te staken vanwege een laboratoriumafwijking moet gebaseerd worden op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

Verlaging van de dosis of de doseringsfrequentie van tocilizumab vanwege afwijkingen in laboratoriumonderzoek is niet onderzocht bij pJIA-patiënten.

De beschikbare gegevens voor de intraveneuze formulering suggereren dat klinische verbetering wordt gezien binnen 12 weken na het starten van de behandeling met tocilizumab. Voortzetten van de behandeling moet zorgvuldig worden overwogen bij een patiënt die binnen deze tijd geen verbetering laat zien.

Verminderde nierfunctie

Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie. Tocilizumab is niet onderzocht bij patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie. Bij deze patiënten moet de nierfunctie nauwgezet worden gecontroleerd.

Verminderde leverfunctie

Tocilizumab is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Daarom kunnen geen aanbevelingen worden gedaan met betrekking tot de dosering.

Tocilizumab voor Systemische Juveniele Idiopathische Artritis (sJIA)

Verkorte doseerkaart (IV en SC)

De dosering bij sJIA-patiënten is:

Voorgevulde spuit (kinderen van 1 jaar en ouder)

< 30 kg: 162 mg (1 voorgevulde spuit) eenmaal per 2 weken
 ≥ 30 kg: 162 mg (1 voorgevulde spuit) eenmaal per week

Voorgevulde pen (kinderen van 12 jaar en ouder)

< 30 kg: 162 mg (1 voorgevulde pen) eenmaal per 2 weken
 ≥ 30 kg: 162 mg (1 voorgevulde pen) eenmaal per week

Patiënten moeten minstens 10 kg wegen als ze tocilizumab subcutaan krijgen.




De voorgevulde pen mag niet gebruikt worden voor de behandeling van pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar vanwege het potentiële risico van intramusculaire injectie doordat het weefsel van de onderhuid dunner is.

De dosis dient berekend te worden op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt bij elke toediening. Een wijziging in de dosis dient alleen gebaseerd te zijn op een blijvende verandering in het lichaamsgewicht van de patiënt in de tijd (bijv. binnen 3 weken).

Intraveneuze infusie (kinderen van 2 jaar en ouder)

< 30 kg: 12 mg/kg eenmaal per 2 weken
 ≥ 30 kg: 8 mg/kg eenmaal per 2 weken

Doseringsstabel voor IV (niet van toepassing voor SC):

 400 mg (20 ml)  200 mg (10 ml)  80 mg (4 ml)

	Gewicht (kg)	Dosis (mg)	Dosis (ml)	Flacon combinaties
12 mg/kg per 2 weken	10	120	6.0	1x 80 mg
	12	144	7.2	1x 80 mg
	14	168	8.4	1x 80 mg
	16	192	9.6	1x 200 mg
	18	216	10.8	1x 80 mg + 1x 80 mg
	20	240	12.0	1x 80 mg + 1x 80 mg
	22	264	13.2	1x 200 mg
	24	288	14.4	1x 80 mg + 1x 80 mg
	26	312	15.6	1x 80 mg + 1x 80 mg
	28	336	16.8	1x 200 mg + 1x 80 mg
	30	240	12.0	1x 80 mg + 1x 80 mg
	32	256	12.8	1x 200 mg
	34	272	13.6	1x 80 mg + 1x 80 mg
	36	288	14.4	1x 80 mg + 1x 80 mg
8 mg/kg per 2 weken	38	304	15.2	1x 80 mg + 1x 80 mg
	40	320	16.0	1x 80 mg + 1x 80 mg
	42	336	16.8	1x 200 mg
	44	352	17.6	1x 80 mg + 1x 80 mg
	46	368	18.4	1x 200 mg
	48	384	19.2	1x 200 mg
	50	400	20.0	1x 200 mg
	52	416	20.8	1x 80 mg + 1x 80 mg
	54	432	21.6	1x 80 mg + 1x 80 mg
	56	448	22.4	1x 200 mg
	58	464	23.2	1x 80 mg + 1x 80 mg
	60	480	24.0	1x 200 mg
	62	496	24.8	1x 80 mg + 1x 80 mg
	64	512	25.6	1x 80 mg + 1x 80 mg
	66	528	26.4	1x 200 mg
	68	544	27.2	1x 80 mg + 1x 80 mg
	70	560	28.0	1x 200 mg
	72	576	28.8	1x 200 mg
74	592	29.6	1x 200 mg	
76	608	30.4	1x 80 mg + 1x 80 mg	
78	624	31.2	1x 80 mg + 1x 80 mg	
80	640	32.0	1x 200 mg	
82	656	32.8	1x 80 mg + 1x 80 mg	
84	672	33.6	1x 200 mg	
86	688	34.4	1x 80 mg + 1x 80 mg	
88	704	35.2	1x 80 mg + 1x 80 mg	
90	720	36.0	1x 200 mg	
92	736	36.8	1x 80 mg + 1x 80 mg	
94	752	37.6	1x 200 mg	
96	768	38.4	1x 200 mg	
98	784	39.2	1x 200 mg	
>100	800	40.0	1x 200 mg	

Infusiegerelateerde reacties

Controleer de patiënt tijdens de infusie nauwlettend op tekenen en symptomen van overgevoeligheid, waaronder anafylaxie. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige overgevoelighedsreactie/ ernstige infusiegerelateerde reactie optreedt moet toediening van tocilizumab onmiddellijk gestopt worden en moet een passende behandeling worden gestart.

Doseringsaanpassingen als gevolg van laboratoriumafwijkingen bij sJIA

Leverenzymafwijkingen

Laboratoriumwaarde	Actie
> 1 tot 3 x Upper Limit of Normal (ULN)	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen. Bij aanhoudende stijgingen binnen dit bereik, onderbreek de behandeling met tocilizumab tot ALAT/ASAT zijn genormaliseerd.
> 3 x ULN tot 5 x ULN	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen. Onderbreek de behandeling met tocilizumab totdat < 3x ULN is bereikt en volg de hierboven beschreven aanbevelingen voor de waarde van >1 tot 3x ULN.
> 5 x ULN	Staak de behandeling met tocilizumab. Een beslissing om de behandeling met tocilizumab bij sJIA te staken vanwege een laboratoriumafwijking moet gebaseerd worden op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

Laag absoluut aantal neutrofielen (ANC)

Laboratoriumwaarde (cellen x 10 ⁹ /l)	Actie
ANC > 1	Handhaaf de dosering.
ANC 0,5 tot 1	Onderbreek de behandeling met tocilizumab. Wanneer het ANC toeneemt tot > 1 x 10 ⁹ /l, hervat de behandeling met tocilizumab.
ANC < 0,5	Staak de behandeling met tocilizumab. Een beslissing om de behandeling met tocilizumab bij sJIA te staken vanwege een laboratoriumafwijking moet gebaseerd worden op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

Laag trombocytenaantal

Laboratoriumwaarde (cellen x 10 ³ /µl)	Actie
50 tot 100	Pas de dosering aan van gelijktijdig gebruikte MTX, indien aangewezen. Onderbreek de behandeling met tocilizumab. Wanneer het trombocytenaantal > 100 x 10 ³ /µl is, hervat de behandeling met tocilizumab.
< 50	Staak de behandeling met tocilizumab. Een beslissing om de behandeling met tocilizumab bij sJIA te staken vanwege een laboratoriumafwijking moet gebaseerd worden op de medische beoordeling van de individuele patiënt.

Verlaging van de dosis tocilizumab vanwege afwijkingen in laboratoriumonderzoek is niet onderzocht bij sJIA-patiënten.

De beschikbare gegevens suggereren dat klinische verbetering wordt gezien binnen 6 weken na het starten van de behandeling met tocilizumab. Voortzetten van de behandeling moet zorgvuldig worden overwogen bij een patiënt die binnen deze tijd geen verbetering laat zien.

Verminderde nierfunctie

Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie. Tocilizumab is niet onderzocht bij patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie. Bij deze patiënten moet de nierfunctie nauwgezet worden gecontroleerd.

Verminderde leverfunctie

Tocilizumab is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Daarom kunnen geen aanbevelingen worden gedaan met betrekking tot de dosering.

Risicominimalisatiemateriaal betreffende tocilizumab voor voorschrijvers bij de behandeling van

- **Reumatoïde artritis (RA) (intraveneus of subcutaan)**
- **Reuscelararteritis (GCA) (subcutaan)**
- **Systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA) (intraveneus of subcutaan)**
- **Juveniele idiopathische polyartritis (pJIA) (intraveneus of subcutaan)**

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van tocilizumab te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Belangrijke risico's van tocilizumab zijn:

- Ernstige infecties
- Levertoxiciteit
- Gastro-intestinale perforaties, in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van diverticulitis of intestinale ulcera
- Het macrofaagactivatiesyndroom bij sJIA-patiënten.

Er is voor zorgverleners ook een stap-voor-stap doserings- en toedieningsinstructie-brochure met onder andere aanbevelingen voor aanpassing van de dosering of onderbreking van de behandeling bij laboratoriumafwijkingen.

Het informatiepakket voor patiënten (patiëntenwaarschuwingskaart en bijsluiter) moet door de behandelaar aan elke patiënt (of de ouders/voogden van de patiënt) worden gegeven.

Infecties

Ernstige en soms fatale infecties zijn gemeld bij patiënten die immunosuppressiva kregen, waaronder tocilizumab. Een behandeling met tocilizumab mag niet worden gestart bij patiënten met actieve infecties. Indien de patiënt een ernstige infectie ontwikkelt moet de behandeling met tocilizumab worden onderbroken totdat de infectie onder controle is. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de nodige voorzichtigheid betrachten wanneer wordt overwogen om tocilizumab te gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van terugkerende of chronische infecties of bij patiënten met onderliggende aandoeningen die predisponerend zijn voor infecties (bijv. diverticulitis, diabetes en interstitiële longziekte).

Oplettendheid voor tijdige detectie van ernstige infecties wordt aanbevolen bij patiënten die met immunosuppressiva zoals tocilizumab worden behandeld, omdat tekenen en symptomen van een acute ontsteking kunnen afnemen als gevolg van onderdrukking van de acutefase-reactie. Er moet rekening worden gehouden met de invloed van tocilizumab op C-reactieve proteïne (CRP), neutrofielen en tekenen en symptomen van infecties wanneer een patiënt wordt beoordeeld op een potentiële infectie.

Patiënten en ouders/voogden van sJIA- en pJIA-patiënten moeten worden geïnstrueerd om hun zorgverlener onmiddellijk te waarschuwen bij het optreden van symptomen die wijzen op het ontstaan van een infectie, zodat de patiënt verzekerd is van een snelle evaluatie en passende behandeling.

Levertoxiciteit

Vorbijgaande of intermitterende lichte en matige stijgingen van levertransaminasen zijn vaak gemeld bij behandeling met tocilizumab. Een toename in frequentie van deze stijgingen werd waargenomen wanneer een potentieel hepatotoxisch middel (bijv. MTX) in combinatie met tocilizumab werd gebruikt. Andere leverfunctietesten, waaronder bilirubine, moeten worden overwogen wanneer dit klinisch geïndiceerd is.

Ernstige geneesmiddel-geïnduceerde leverschade, waaronder acuut leverfalen, hepatitis en geelzucht, zijn waargenomen bij tocilizumab. Ernstige leverschade trad op tussen de 2 weken tot meer dan 5 jaar na het starten van tocilizumab. Gevallen van acuut leverfalen zijn gemeld waarbij een levertransplantatie nodig was.

Voorzichtigheid is geboden wanneer men overweegt de behandeling met tocilizumab te starten bij patiënten met verhoogde spiegels ALAT- of ASAT-spiegels van $> 1,5 \times \text{ULN}$. Bij patiënten met een ALAT of ASAT van $> 5 \times \text{ULN}$ op baseline wordt de behandeling niet aanbevolen.

Bij patiënten met RA, GCA, pJIA en sJIA moeten de ALAT/ASAT-waarden elke 4 tot 8 weken worden gecontroleerd tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling en daarna elke 12 weken.

De aanbevolen dosisaanpassingen, inclusief staken van de behandeling met tocilizumab op basis van levertransaminasenspiegels, staan in sectie 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken en staan beschreven in de stap-voor stap doserings- en toedieningsinstructie-brochure.

Bij een ALAT- of ASAT-stijging van $> 3-5 \times \text{ULN}$, die bevestigd is middels herhaald onderzoek, moet de behandeling met tocilizumab worden onderbroken.

Complicaties van diverticulitis

Gevallen van diverticulaire perforatie als complicatie van diverticulitis zijn soms gemeld bij patiënten behandeld met tocilizumab. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer tocilizumab wordt gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van intestinale ulcera of diverticulitis. Patiënten met symptomen die een mogelijke indicatie kunnen zijn voor gecompliceerde diverticulitis, zoals buikpijn, hemorragie en/of onverklaarbare verandering van de stoelgang met koorts, moeten direct worden geëvalueerd. Dit om een vroegtijdige identificatie van diverticulitis, die geassocieerd kan zijn met gastro-intestinale perforatie, te bewerkstelligen.

ADDITIONEEL VOOR sJIA:

Diagnose macrofaag activatie syndroom (MAS)

MAS is een ernstige levensbedreigende aandoening die zich bij sJIA-patiënten kan ontwikkelen.

De differentiële diagnose van MAS is breed, vanwege de variabele multi-systemische afwijkingen van de aandoening en de niet-specifieke aard van de meest prominente klinische kenmerken, waaronder koorts, hepatosplenomegalie en cytopenie. Daardoor is het vaak moeilijk om snel een klinische diagnose te stellen. Andere kenmerken van MAS zijn neurologische afwijkingen en laboratoriumafwijkingen waaronder hypofibrinogenemie.

Er is succesvolle behandeling van MAS gemeld met ciclosporine en glucocorticoiden.

De ernst en levensbedreigende aard van deze complicatie samen met de veelvuldige moeilijkheden bij het stellen van een snelle diagnose, maken passende bewaking en zorgvuldige begeleiding van patiënten met actieve sJIA nodig.

IL-6-remming en MAS

Sommige laboratoriumkenmerken geassocieerd met de toediening van tocilizumab zijn gerelateerd aan IL-6-remming en lijken op sommige van de laboratoriumkenmerken geassocieerd met de diagnose van MAS (zoals een daling van het aantal leukocyten, aantal neutrofielen, aantal bloedplaatjes, serumfibrinogeen en erythrocytenbezinkingssnelheid). Dit treedt voornamelijk op binnen een week na de toediening van tocilizumab. Het gehalte ferritine neemt vaak af bij toediening van tocilizumab, maar neemt vaak toe bij MAS en kan daarom een nuttige differentiële laboratoriumparameter zijn.

Als bovengenoemde laboratoriumkenmerken aanwezig zijn, dan zijn kenmerkende klinische bevindingen van MAS (disfunctie van het centraal zenuwstelsel, hemorragie en hepatosplenomegalie) nuttig bij het vaststellen van de diagnose MAS in het geval van IL-6-remming. De interpretatie van deze laboratoriumgegevens en hun mogelijke belang bij het stellen van de diagnose MAS moeten worden geleid door klinische ervaring en de klinische status van de patiënt, samen met de timing van de laboratoriummonsters in relatie tot de toediening van tocilizumab. Bij klinisch onderzoek is tocilizumab niet onderzocht bij patiënten met een episode van actieve MAS.

EXTRA MATERIAAL OPVRAGEN

U kunt extra materiaal opvragen via de Regulatory Affairs afdeling van Fresenius Kabi via bene.ra@fresenius-kabi.com.

Aanvullende informatie betreffende tocilizumab is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

MELD BIJWERKINGEN BIJ HET NEDERLANDS BIJWERKINGENCENTRUM LAREB

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Voor het melden van bijwerkingen en/of medische informatie kunt u ook contact opnemen met de Vigilantieafdeling van Fresenius Kabi via bene.vig@fresenius-kabi.com of 0032 3 880 73 00.

Tocilizumab

Patiëntenkaart

Deze kaart bevat aanbevelingen om de volgende belangrijke risico's van tocilizumab te beperken of te voorkomen:

- Infecties
- Giftig voor uw lever (levertoxiciteit)
- Complicaties van divertikelontsteking (infectie van delen van de dikke darm)

MEER INFORMATIE

Deze informatie is ook terug te vinden op <https://www.fresenius-kabi.com/nl/producten/Biosimilars>

Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn.
Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of apotheker.

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).

RMA-Toci-2023-V3.1 (15/sep/2023)

Deze informatie kan ook van toepassing zijn op uw kind; lees in dat geval "uw kind" op plaatsen waar "u" staat.

- Laat deze kaart zien aan IEDERE zorgverlener bij wie u onder behandeling bent.
- Lees de bijsluiter van tocilizumab voor meer informatie.

Draag deze kaart bij u tot minimaal 3 maanden na uw laatste toediening tocilizumab, omdat bijwerkingen ook enige tijd na uw laatste dosis kunnen optreden.

Als u last heeft van bijwerkingen en u bent in het verleden behandeld met tocilizumab, neem dan contact op met uw zorgverlener voor advies.

Naam van de behandelend arts:

Telefoonnummer arts:

Naam van de patiënt:

Naam van de ouder/voogd:

DATA VAN TOCILIZUMAB-BEHANDELING:

Zorg ervoor dat u altijd een lijst van al uw andere medicijnen bij u heeft tijdens elk bezoek aan een zorgverlener.

Datum eerste toediening:

Toedieningsvorm (intraveneuze infusie of subcutane injectie):

- Intraveneus (in een ader)
- Subcutaan (onder de huid)

Datum meest recente toediening:

INFECTIES

Tocilizumab verhoogt het risico op het krijgen van infecties die ernstig kunnen worden of fataal kunnen zijn indien niet behandeld. U mag geen tocilizumab krijgen als u een ernstige infectie heeft.

Zoek onmiddellijk medische hulp als u symptomen van een infectiekrijgt, zoals:

- koorts en koude rillingen
- aanhoudende hoest
- gewichtsverlies
- keelpijn of irritatie
- piepende ademhaling
- rode of gezwollen blaren op de huid of in de mond, huidbeschadigingen of wondjes
- ernstige zwakte of vermoeidheid
- buikpijn.

- Vraag om medisch advies als gedurende of na behandeling met tocilizumab klachten/symptomen optreden (bijv. aanhoudende hoest, gewichtsverlies, milde koorts) die kunnen wijzen op een tuberculose- infectie. Voordat u start met de behandeling met tocilizumab moet u gescreend zijn op tuberculose en mag geen actieve tuberculose vastgesteld zijn.
- Vertel uw zorgverlener als u hepatitis B heeft of als u weet of vermoedt dat u drager bent van het hepatitis B-virus.
- Vertel uw zorgverlener over vaccinaties die u nodig zou hebben voordat u start met de behandeling met tocilizumab.

- Als u een infectie heeft (zelfs een verkoudheid) op het moment dat u uw volgende behandeling moet hebben, overleg dan met uw zorg-verlener of de behandeling moet worden uitgesteld.
- Jongere kinderen met pJIA of sJIA kunnen minder goed in staat zijn om hun symptomen aan te geven. Daarom moeten ouders/voogden van pJIA- of sJIA-patiënten onmiddellijk contact opnemen met de zorgverlener als hun kind zich om onduidelijke redenen niet lekker voelt.

PROBLEMEN MET UW LEVER

Vertel uw arts als u een lever- aandoening heeft. Voordat u start met de behandeling met tocilizumab kan uw arts bloedtesten uitvoeren om te controleren hoe goed uw lever werkt.

Leverproblemen: bij bloedtesten bij patiënten die behandeld worden met tocilizumab zijn vaak verhoogde leverenzymwaarden gemeten. Dit kan wijzen op een probleem met de lever. Tijdens uw behandeling zal u daarom nauwlettend gecontroleerd worden op veranderingen in leverenzymwaarden in uw bloed en zal uw arts de nodige maatregelen nemen.

In zeldzame gevallen hebben patiënten levensbedreigende leverproblemen gekregen, waarbij soms een lever- transplantatie nodig was. Zelden voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers) zijn leverontsteking (hepatitis) en geelzucht. Een zeer zelden

voorkomende bijwerking (deze kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers) is leverfalen.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts wanneer u een gele verkleuring van de huid of ogen opmerkt, donkerbruine urine heeft, pijn of zwelling rechtsboven in de maagstreek heeft, of u wanneer u zich moe en verward voelt.

COMPLICATIES VAN DIVERTIKELONTSTEKING

Patiënten die tocilizumab gebruiken kunnen complicaties van divertikelontsteking ontwikkelen die ernstig kunnen worden indien niet behandeld.

- **Zoek onmiddellijk medische hulp** als u koorts en aanhoudende buikpijn of buikkrampen (kolieken) met veranderingen van de stoelgang krijgt of als u ziet dat er bloed in uw ontlasting zit
- **Vertel het aan uw arts** als u zweren in de darm of divertikelontsteking (infectie van delen van de dikke darm) heeft of ooit heeft gehad.

MELDEN VAN BIJWERKINGEN

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Doe dit ook bij bijwerkingen die niet in de bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb: www.lareb.nl.

Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn.

Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de Vigilantieafdeling van Fresenius Kabi via bene.vig@fresenius-kabi.com of 0032 3 880 73 00