

Risicominimalisatiemateriaal betreffende tocilizumab voor voorschrijvers bij de behandeling van

- Reumatoïde artritis (RA) (intraveneus)
- Systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA) (intraveneus)
- Juveniele idiopathische polyarthritis (pJIA) (intraveneus)

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).

Oplettenheid 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 acute fase-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

Voorbijgaande 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 met 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, 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 levertransaminasespiegels, 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.

Complicatie van diverticulitis

Gevalen 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 MAS is breed, vanwege de variabele en 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 glucocorticoïden.

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 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 bij Biogen Netherlands B.V.
via email: medinfo.europe@biogen.com of downloaden via www.biogen-armm.eu/nl.
Aanvullende informatie betreffende tocilizumab is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

MELDT 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

Biogen Netherlands B.V.,

via telefoon +31 (0) 20 808 02 70

of via e-mail: medinfo.europe@biogen.com.

Tocilizumab

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

- Reumatoïde artritis (RA) (intraveneus)
- Systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA) (intraveneus)
- Juveniele idiopathische polyarthritis (pJIA) (intraveneus)

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 risicominimalisatie-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).

EXTRA MATERIAAL OPVRAGEN

U kunt extra materiaal opvragen bij Biogen Netherlands B.V.
via email: medinfo.europe@biogen.com of downloaden via www.biogen-armm.eu/nl.
Aanvullende informatie betreffende tocilizumab is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

MELDT 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 Biogen Netherlands B.V.,
via telefoon +31 (0) 20 808 02 70
of via e-mail: medinfo.europe@biogen.com.

Inhoudsopgave

DEEL A

Intraveneuze (IV) toediening door middel van infusie voor RA, sJIA en pJIA 4

Voordat de behandeling begint 4

1. Bepaling van de dosering 5

2. Bereid de patiënt voor op de infusie 5

3. Bereiding van het infuus 6

4. Toediening van het infuus 7

DEEL B

Doseerkaarten 8

RA 8

pJIA 12

sJIA 16

Deel A

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

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
 - 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.

1. Bepaling van de dosering

De dosering 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 van 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, sJIA of pJIA in Deel B 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 vóór 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 infusie kan bij een temperatuur van 2 tot 8°C of op kamertemperatuur maximaal 48 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 tocilizumabconcentraat 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 vreemde deeltjes of verkleuring. Alleen oplossingen die helder tot bijna doorschijnend, kleurloos tot licht geel en 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.

Deel B

Doseerkaarten RA, pJIA en sJIA

Tocilizumab voor RA

Verkorte doseerkaart (IV)

Dosering bij RA-patiënten is:




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.

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

Doseringstabel voor IV:

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

8 mg/kg			
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

Leverenzymafwijkingen

Laboratoriumwaarde	Actie intraveneus
> 1 tot 3 x Upper Limit of Normal (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.
> 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
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.
ANC < 0,5	Staak de behandeling met tocilizumab

Laag trombocytenaantal

Laboratoriumwaarde (cellen x 10 ³ /ml)	Actie intraveneus
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.
< 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)

De dosering bij pJIA-patiënten 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

Doseringsstabel voor IV:

 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	 + 
	12	120	6.0	 + 
	14	140	7.0	 + 
	16	160	8.0	 + 
	18	180	9.0	
	20	200	10.0	
	22	220	11.0	 +  + 
	24	240	12.0	 +  + 
	26	260	13.0	 + 
	28	280	14.0	 + 
8 mg/kg per 4 weken	30	240	12.0	 +  + 
	32	256	12.8	 + 
	34	272	13.6	 + 
	36	288	14.4	 +  +  + 
	38	304	15.2	 +  +  + 
	40	320	16.0	 +  +  + 
	42	336	16.8	 +  + 
	44	352	17.6	 +  + 
	46	368	18.4	
	48	384	19.2	
	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 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 /ml)	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 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)

De dosering bij sJIA-patiënten 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

Doseringstabel voor IV:

 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	 + 
	12	144	7.2	 + 
	14	168	8.4	
	16	192	9.6	
	18	216	10.8	 +  + 
	20	240	12.0	 +  + 
	22	264	13.2	 + 
	24	288	14.4	 +  +  + 
	26	312	15.6	 +  +  + 
8 mg/kg per 2 weken	28	336	16.8	 +  + 
	30	240	12.0	 +  + 
	32	256	12.8	 + 
	34	272	13.6	 + 
	36	288	14.4	 +  +  + 
	38	304	15.2	 +  +  + 
	40	320	16.0	 +  +  + 
	42	336	16.8	 +  + 
	44	352	17.6	 +  + 
	46	368	18.4	
	48	384	19.2	
	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 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	Stak 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	Stak 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 /ml)	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 of de doseringsfrequentie van 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.

PROBLEMEN MET UW LEVER

Vertel het uw arts als u een leveraandoening 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 het 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 ook 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 Biogen Netherlands B.V.,
via telefoon +31 (0) 20 808 02 70
of via e-mail medinfo.europe@biogen.com

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 divertikel-ontsteking (infectie van delen van de dikke darm)

MEER INFORMATIE

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).

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: Intraveneus (in een ader)

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 infectie krijgt, 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 zorgverlener 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.