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

- **Reumatoïde artritis (RA) (intraveneus of subcutaan)**
- **Reuscelarteritis (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:

- 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).

MELD BIJWERKINGEN BIJ HET NEDERLANDS BIJWERKINGENCENTRUM LAREB

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

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.

Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de lokale vertegenwoordiger van de houder van de handelsvergunning van het product, Celltrion Healthcare Netherlands B.V., via telefoonnummer +31 20 888 7300 of via de website: www.celltrionhealthcare.nl.

EXTRA MATERIAAL OPVRAGEN

U kunt extra materiaal opvragen via Celltrion Healthcare Netherlands B.V.,
te bereiken via telefoonnummer +31 20 888 7300 of via MedinfoNL@celltrionhc.com
of downloaden via https://www.celltrionhealthcare.nl/products/rmm/TocilizumabInstructiesZorgverleners.pdf.

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

Januari 2025 Celltrion Healthcare Netherlands B.V. versie 1.0

Inhoudsopgave

Deel A

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

I: Subcutane (SC) toediening door middel van injectie 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 15

3. Verkorte instructies voor gebruik van de voorgevulde spuit 16

II: Subcutane (SC) toediening door middel van injectie met een voorgevulde pen voor RA, GCA, pJIA en sJIA **18**

Voordat de behandeling begint 19

1. Bepaling van de dosering 20

2. Toedieningsinstructies van de injectie 21

3. Verkorte instructies voor gebruik van de voorgevulde pen 22

Deel C

Doseerkaarten **25**

RA en GCA 26

pJIA 28

sJIA 30

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, calciumkanaalblokkers, 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 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) of 0,45% (0,45 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) of 0,45% (0,45 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 voor 1 maand bij een temperatuur van 2 tot 8°C bewaard worden of op een temperatuur tot 30°C voor maximaal 48 uur, 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 tocilizumabconcentraat (**0,6 ml/kg voor sJIApatiënten 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%) of 4,5 mg/ml (0,45%) 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 tocilizumabconcentraat (**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 tot enigszins 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

I: Subcutane (SC) toediening door middel van injectie met een voorgevulde spuit 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 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, 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, calciumkanaalblokkers, 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

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

pJIA (bij kinderen van 2 jaar en ouder)

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

sJIA (bij kinderen van 1 jaar en ouder)

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

2. Toedieningsinstructies van de injectie

Tocilizumab 162 mg wordt geleverd in 0,9 ml oplossing voor injectie in een verpakking van 4 eenmalig te gebruiken voorgevulde spuiten. 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 troebel 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 162 mg/0,9 ml binnen 8 uur worden toegediend en mag het niet boven 30°C worden bewaard.
- Na het verwijderen uit de koelkast moet de voorgevulde spuit op kamertemperatuur (20 tot 25°C) gebracht worden, door gedurende ongeveer 30 minuten te wachten voordat tocilizumab 162 mg/0,9 ml 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 DOP

De voorgevulde spuit niet schudden. Verwijder de beschermdop en neem de spuit stevig vast in één hand. Trek of duw niet aan de zuiger. Verwijder met uw andere hand de beschermdop. Na het verwijderen van de beschermdop moet de injectie binnen 5 minuten worden gestart, om te voorkomen dat het geneesmiddel uitdroogt waardoor de naald blokkeert. Als de voorgevulde spuit niet binnen 5 minuten na het verwijderen van de dop wordt gebruikt, dan moet deze worden weggegooid in een naaldencontainer en moet er een nieuwe voorgevulde spuit worden gebruikt. Plaats na verwijderen de beschermdop nooit terug.

2. NEEM EEN HUIDPLOOI EN INJECTEER

Neem een huidplooi vast om een goede stevige injectieplaats te maken. Duw de gehele naald in de huidplooi onder een hoek van 45° tot 90° met een snelle, krachtige beweging. Duw de naald in zijn geheel in de huidplooi. Houd nu de spuit in dezelfde positie en laat de huidplooi los.

3. ZUIGER INDRUKKEN

Injecteer langzaam al het medicijn door voorzichtig de zuiger volledig in te duwen. U moet de zuiger helemaal naar beneden duwen, om ervoor te zorgen dat u de volledige dosis van het medicijn injecteert.

Als het niet lukt, na het inbrengen van de naald, om de zuiger naar beneden te drukken, dan moet de voorgevulde spuit worden weggegooid in een naaldencontainer en moet er een nieuwe voorgevulde spuit worden gebruikt.

4. VERWIJDER NAALD

Houd de zuiger naar beneden gedrukt terwijl u de naald uit de huid trekt onder dezelfde hoek als waarin u de naald heeft ingestoken

5. LAAT ZUIGER LOS

Wanneer de naald volledig uit de huid is verwijderd, laat dan de zuiger los zodat de naaldbeschermer de naald kan afsluiten. Gooi de gebruikte spuit weg in een naaldencontainer.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Deel B

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
    - 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, calciumkanaalblokkers, 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

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

pJIA (bij kinderen van 12 jaar en ouder)

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

sJIA (bij kinderen van 12 jaar en ouder)

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

2. Toedieningsinstructies van de injectie

Tocilizumab 162 mg wordt geleverd in 0,9 ml oplossing voor injectie in een verpakking van 4 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 162 mg/0,9 ml binnen 8 uur worden toegediend en mag het niet boven 30°C worden bewaard.
- Na het verwijderen uit de koelkast moet de voorgevulde pen op kamertemperatuur (20 tot 25°C) gebracht worden, door gedurende 45 minuten te wachten voordat tocilizumab 162 mg/0,9 ml 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 gedurende ongeveer 10 seconden. Een andere injectieplaats, ten minste 2,5 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 DOP

Houd de voorgevulde pen met de dop erop met één hand vast aan de cilinder. Trek de dop er met de andere hand voorzichtig recht van af. Raak de naalddop niet aan, om verwonding door de naald te voorkomen. Na het verwijderen van de dop moet de injectie binnen 3 minuten worden gestart, om te voorkomen dat het geneesmiddel uitdroogt waardoor de naald blokkeert. Als de voorgevulde pen niet binnen 3 minuten na het verwijderen van de dop wordt gebruikt, dan moet deze worden weggegooid in een naaldencontainer en moet er een nieuwe voorgevulde pen worden gebruikt. Plaats na verwijderen de dop nooit terug.

2. PLAATS DE PEN OP DE HUID

Houd het bovenste deel van de voorgevulde pen op een gemakkelijke manier in één hand zodat u het kijkvenster van de voorgevulde pen kunt zien.

Plaats de voorgevulde pen onder een hoek van 90 graden tegen de huid zonder de huid samen te knijpen of te rekken.

3. DIEN DE INJECTIE TOE

Druk de voorgevulde pen stevig in de huid om met de injectie te beginnen. Als u een "klik" hoort, is de injectie begonnen. De oranje indicator begint het venster te vullen.

Houd de voorgevulde pen stevig tegen de huid en luister of u de 2e "klik" hoort. Nadat u de 2e "klik" hoort, houdt u de voorgevulde pen stevig tegen de huid en **telt u langzaam tot 5** om er zeker van te zijn dat u de volledige dosis injecteert. Kijk naar de oranje indicator totdat deze niet meer beweegt en het einde van het venster heeft bereikt, om er zeker van te zijn dat de volledige dosis van het geneesmiddel is geïnjecteerd.

4. HAAL DE VOORGEVULDE PEN UIT DE INJECTIEPLAATS

Wanneer de oranje indicator niet meer beweegt, trekt u de voorgevulde pen recht omhoog uit de injectieplaats (onder een hoek van 90 graden) om de naald uit de huid te verwijderen.

De naalddop komt dan automatisch naar buiten en gaat op slot waardoor de naald afgeschermd wordt.

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	400
52	416	20.8	400 + 80
54	432	21.6	400 + 80
56	448	22.4	400 + 80
58	464	23.2	400 + 80
60	480	24.0	400 + 80
62	496	24.8	200 + 80 + 80 + 80 + 80
64	512	25.6	200 + 80 + 80 + 80 + 80
66	528	26.4	400 + 80 + 80
68	544	27.2	400 + 80 + 80
70	560	28.0	400 + 80 + 80
72	576	28.8	400 + 200
74	592	29.6	400 + 200
76	608	30.4	400 + 80 + 80 + 80
78	624	31.2	400 + 80 + 80 + 80
80	640	32.0	400 + 80 + 80 + 80
82	656	32.8	400 + 200 + 80
84	672	33.6	400 + 200 + 80
86	688	34.4	400 + 80 + 80 + 80 + 80 + 80
88	704	35.2	400 + 80 + 80 + 80 + 80 + 80
90	720	36.0	400 + 80 + 80 + 80 + 80 + 80
92	736	36.8	400 + 200 + 80 + 80
94	752	37.6	400 200 80 80
96	768	38.4	400 + 400
98	784	39.2	400 + 400
>100	800	40.0	400 + 400

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 *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.	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 Polyartritis (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 potentiele 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

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

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 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	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 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 potentiele 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

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

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.

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.