



Avtozma® ▼ (Tocilizumab) Broschüre für medizinisches Fachpersonal

Avtozma® (Tocilizumab) für die folgenden Indikationen:

Rheumatoide Arthritis (RA)

Riesenzellarteriitis (GCA)

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)

Systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA)

Durch chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zellen induziertes schweres oder lebensbedrohliches Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) bei hospitalisierten Erwachsenen, die systemische Kortikosteroide erhalten und zusätzlichen Sauerstoff oder mechanische Beatmung benötigen

Diese Broschüre für medizinisches Fachpersonal ist zusätzliches Material zur Risikominimierung und wird von *Astro Pharma GmbH* als Bedingung für die Zulassung von Avtozma zur Verfügung gestellt. Sie enthält wichtige Sicherheitsinformationen, die Sie bei der Verabreichung von Avtozma beachten müssen.

Diese Broschüre für medizinisches Fachpersonal zu Avtozma muss zusammen mit der Fachinformation des Arzneimittels zu Avtozma (verfügbar auf https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/avtozma-epar-product-information_de.pdf) und der mit diesem Dokument mitgelieferten Avtozma-Dosierungsanleitung verteilt werden, da sie wichtige Informationen zu Avtozma enthält. Bitte lesen Sie diese Informationen sorgfältig durch, bevor Sie das Produkt verabreichen.

Indikationen und Anwendung

Avtozma intravenös (i.v.)

Avtozma IV ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert für:

- die Behandlung von schwerer, aktiver und progressiver RA bei Erwachsenen, die zuvor noch nicht mit MTX behandelt wurden
- die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver RA bei erwachsenen Patienten, die entweder unzureichend auf eine vorherige Therapie mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika

(DMARDs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonisten angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

Bei diesen Patienten kann Avtozma als Monotherapie verabreicht werden, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber MTX besteht oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX nicht angemessen ist. Es wurde gezeigt, dass Avtozma in Kombination mit MTX die Progression von Gelenkschäden, gemessen mittels Röntgenaufnahmen, verlangsamt und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert.

Avtozma ist indiziert zur Behandlung der aktiven systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorherige Therapie mit NSAIDs und systemischen Kortikosteroiden unzureichend angesprochen haben. Avtozma kann als Monotherapie (bei Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist) oder in Kombination mit MTX verabreicht werden.

Avtozma in Kombination mit MTX ist indiziert zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Polyarthrit (polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, pJIA; Rheumafaktor-positiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthrit) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorherige Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben. Avtozma kann als Monotherapie verabreicht werden, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber MTX besteht oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX nicht angemessen ist.

Avtozma ist indiziert zur Behandlung des durch chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zellen induzierten schweren oder lebensbedrohlichen Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren.

Avtozma ist indiziert zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die systemische Kortikosteroide erhalten und zusätzlichen Sauerstoff oder mechanische Beatmung benötigen.

Avtozma subkutan (SC) – Fertigspritze (PFS)

Avtozma SC ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert für:

- die Behandlung von schwerer, aktiver und progressiver RA bei Erwachsenen, die zuvor noch nicht mit MTX behandelt wurden
- die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver RA bei erwachsenen Patienten, die entweder unzureichend auf eine vorherige Therapie mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonisten angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

Bei diesen Patienten kann Avtozma als Monotherapie verabreicht werden, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber MTX besteht oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX nicht angemessen ist. Es wurde gezeigt, dass Avtozma in Kombination mit MTX die Progression der Gelenkschäden, gemessen mittels Röntgenaufnahmen, verlangsamt und die körperliche Funktion verbessert.

Avtozma ist zur Behandlung der aktiven systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA) bei Patienten ab einem Jahr indiziert, die auf eine vorherige Therapie mit NSAIDs und systemischen Kortikosteroiden unzureichend angesprochen haben. Avtozma kann als Monotherapie (bei Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist) oder in Kombination mit MTX verabreicht werden.

Avtozma in Kombination mit MTX ist indiziert zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Polyarthrit (polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, pJIA; Rheumafaktor positiv oder negativ und erweiterte Oligoarthrit) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorherige Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben.

Avtozma kann als Monotherapie verabreicht werden, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber MTX besteht oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX nicht angemessen ist. Avtozma ist zur Behandlung von Riesenzellarteriitis (GCA) bei erwachsenen Patienten indiziert.

Avtozma SC – Fertigpen (PFP)

Avtozma ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert für:

- die Behandlung von schwerer, aktiver und progressiver rheumatoider Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die zuvor noch nicht mit MTX behandelt wurden.
- die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver RA bei erwachsenen Patienten, die entweder unzureichend auf eine vorherige Therapie mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonisten angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

Bei diesen Patienten kann Avtozma als Monotherapie verabreicht werden, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber MTX besteht oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX nicht angemessen ist. Es wurde gezeigt, dass Avtozma in Kombination mit MTX die Progression von Gelenkschäden, gemessen mittels Röntgenaufnahmen, verlangsamt und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert.

Avtozma ist für die Behandlung von GCA bei erwachsenen Patienten indiziert.

Avtozma ist zur Behandlung der aktiven systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA) bei Patienten ab 12 Jahren indiziert, die auf eine vorherige Therapie mit NSAIDs und systemischen Kortikosteroiden unzureichend angesprochen haben (siehe Abschnitt 4.2).

Avtozma kann als Monotherapie (bei Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist) oder in Kombination mit MTX verabreicht werden.

Avtozma in Kombination mit Methotrexat (MTX) ist indiziert zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Polyarthrit (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthritis) bei Patienten ab 12 Jahren, die auf eine vorherige Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben (siehe Abschnitt 4.2).

Der Fertigpen sollte nicht zur Behandlung von pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren verwendet werden, da aufgrund der dünneren subkutanen Gewebeschicht ein potenzielles Risiko einer intramuskulären Injektion besteht.

Avtozma kann als Monotherapie verabreicht werden, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber MTX vorliegt oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX nicht angemessen ist.

Wichtige Risiken von Avtozma

In diesem Abschnitt werden Empfehlungen zur Minimierung oder Vermeidung wichtiger Risiken von Avtozma bei Patienten mit RA, GCA, pJIA, sJIA und CAR-T-Zell-induziertem schwerem oder lebensbedrohlichem CRS beschrieben. Konsultieren Sie die Fachinformation, bevor Sie Avtozma verschreiben, zubereiten oder verabreichen.

1. Schwerwiegende Infektionen

Bei Patienten, die immunsuppressiv, darunter mit Tocilizumab, behandelt wurden. Die Verabreichung von Avtozma sollte unterbrochen werden, wenn der Patient eine schwere Infektion entwickelt, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Informieren Sie Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigte darüber, dass Avtozma ihre Infektionsabwehr schwächen kann. Weisen Sie den Patienten und seine Eltern/Erziehungsberechtigten an, bei Anzeichen oder Symptomen, die auf eine Infektion hindeuten, **sofort einen Arzt aufzusuchen**, um eine schnelle Untersuchung und angemessene Behandlung sicherzustellen.

Die Behandlung mit Avtozma darf nicht bei Patienten mit aktiven oder vermuteten Infektionen begonnen werden. Avtozma kann die Anzeichen und Symptome einer akuten Infektion abschwächen und so die Diagnose verzögern. Es sollten rechtzeitig geeignete Maßnahmen zur Behandlung schwerer Infektionen ergriffen werden.

Bei COVID-19-Patienten sollte Avtozma nicht verabreicht werden, wenn sie gleichzeitig an einer anderen schweren aktiven Infektion leiden. Medizinisches Fachpersonal sollte Vorsicht walten lassen, wenn es die Anwendung von Avtozma bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen in der Vorgeschichte oder mit

Grunderkrankungen (z. B. Divertikulitis, Diabetes und interstitielle Lungenerkrankung) in Betracht zieht, die Patienten für Infektionen prädisponieren können.

2. Komplikationen bei Divertikulitis (einschließlich gastrointestinaler Perforation)

Informieren Sie Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigte darüber, dass bei einigen Patienten, die mit Avtozma behandelt wurden, schwerwiegende Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt aufgetreten sind. Weisen Sie den Patienten an, bei Anzeichen oder Symptomen von starken, anhaltenden Bauchschmerzen, Blutungen und/oder unerklärlichen Veränderungen der Darmgewohnheiten mit Fieber **unverzüglich einen Arzt aufzusuchen**, um eine schnelle Untersuchung und angemessene Behandlung sicherzustellen.

Avtozma sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Darmgeschwüren oder Divertikulitis, die mit einer Magen-Darm-Perforation einhergehen können, mit Vorsicht angewendet werden.

3. Diagnose von MAS bei sJIA

Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine schwerwiegende, lebensbedrohliche Erkrankung, die bei sJIA-Patienten auftreten kann. Derzeit gibt es keine allgemein anerkannten definitiven Diagnosekriterien, obwohl vorläufige Kriterien veröffentlicht wurden.¹

Die Differentialdiagnose von MAS ist aufgrund der variablen und multisystemischen Anomalien der Erkrankung und der unspezifischen Natur der auffälligsten klinischen Merkmale, zu denen Fieber, Hepatosplenomegalie und Zytopenie gehören, breit gefächert. Daher ist eine schnelle klinische Diagnose oft schwierig. Weitere Merkmale von MAS sind neurologische Anomalien und Laboranomalien wie Hypofibrinogenämie. Eine erfolgreiche Behandlung von MAS wurde mit Cyclosporin und Glukokortikoiden berichtet.^{1,2,3,4}

Die Schwere und Lebensgefahr dieser Komplikation sowie die häufig auftretenden Schwierigkeiten bei der schnellen Diagnose erfordern eine angemessene Wachsamkeit und sorgfältige Behandlung von Patienten mit aktiver sJIA.

3.1. IL-6-Hemmung und MAS

Einige der mit der Verabreichung von Tocilizumab verbundenen Laborbefunde, die mit der IL-6-Hemmung zusammenhängen, ähneln einigen der Laborbefunden, die mit der Diagnose von MAS verbunden sind (wie z. B. ein Rückgang der Leukozytenzahl, der Neutrophilenzahl, der Thrombozytenzahl, des Serumfibrinogens und der Erythrozytensedimentationsrate; all diese Befunde treten vor allem innerhalb der Woche nach der Verabreichung von Tocilizumab auf). Die Ferritinwerte sinken häufig bei der Verabreichung von Tocilizumab, steigen jedoch oft bei MAS an und können daher ein nützlicher differentieller Laborparameter sein.^{1,3}

Charakteristische klinische Befunde von MAS (Funktionsstörungen des Zentralnervensystems, Blutungen und Hepatosplenomegalie), sofern vorhanden, sind hilfreich bei der Diagnose von MAS im Zusammenhang mit einer IL-6-Hemmung. Die klinische Erfahrung und der klinische Status des Patienten in Verbindung mit dem Zeitpunkt der Entnahme der Laborproben im Verhältnis zur Verabreichung von Tocilizumab müssen die Interpretation dieser Labordaten und ihre potenzielle Bedeutung für die Diagnose von MAS leiten.

¹ Ravelli A, et al. Vorläufige Diagnoserichtlinien für das Makrophagenaktivierungssyndrom als Komplikation der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis. *J Pediatr* 2005; 146: 598-604.

² Sawhney S, et al. Makrophagenaktivierungssyndrom: eine potenziell tödliche Komplikation rheumatischer Erkrankungen. *Arch Dis Child* 2001; 85: 421-6.

³ Behrens EM, et al. Okkultes Makrophagenaktivierungssyndrom bei Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 1133-8.

⁴ Stéphan JL, et al. Reaktives hämophagozytisches Syndrom bei Kindern mit entzündlichen Erkrankungen. Eine retrospektive Studie mit 24 Patienten. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1285-92.

In klinischen Studien wurde Avtozma nicht bei Patienten während einer aktiven MAS-Episode untersucht.

4. Hämatologische Anomalien: Thrombozytopenie und potenzielles Risiko für Blutungen und/oder Neutropenie

Nach der Behandlung mit Tocilizumab 8 mg/kg in Kombination mit MTX kam es zu einer Abnahme der Neutrophilen- und Thrombozytenzahl. Bei Patienten, die zuvor mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, kann ein erhöhtes Risiko für Neutropenie bestehen. Eine schwere Neutropenie kann mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Infektionen einhergehen (), obwohl bisher in klinischen Studien mit Tocilizumab kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer Abnahme der Neutrophilenzahl und dem Auftreten schwerwiegender Infektionen festgestellt wurde.

Bei Patienten, die zuvor noch nicht mit Avtozma behandelt wurden, wird die Einleitung der Behandlung nicht empfohlen, wenn die absolute Neutrophilenzahl (ANC) unter $2 \times 10^9/L$ liegt. Bei Patienten mit einer niedrigen Thrombozytenzahl (d.h. einer Thrombozytenzahl unter $100 \times 10^3/\mu L$) ist bei der Einleitung einer Behandlung mit Avtozma Vorsicht geboten. Bei Patienten, die eine $ANC < 0,5 \times 10^9/L$ oder eine Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^3/\mu L$ entwickeln, wird eine Fortsetzung der Behandlung nicht empfohlen.

Überwachung:

- **Bei RA- und GCA-Patienten** sollten Neutrophile und Thrombozyten 4 bis 8 Wochen nach Beginn der Therapie und danach gemäß der üblichen klinischen Praxis überwacht werden.
- **Bei Patienten mit sJIA und pJIA** sollten Neutrophile und Thrombozyten zum Zeitpunkt der zweiten Infusion und danach gemäß der guten klinischen Praxis überwacht werden.

Bei COVID-19-Patienten, die einen $ANC < 1 \times 10^9/L$ oder eine Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^3/\mu L$ entwickeln, wird die Verabreichung der Behandlung nicht empfohlen. Die Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen sollten gemäß den aktuellen klinischen Standardverfahren überwacht werden.

5. Hepatotoxizität

Bei der Behandlung mit Tocilizumab wurden häufig vorübergehende oder intermittierende leichte bis mäßige Erhöhungen der Lebertransaminasen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Eine erhöhte Häufigkeit dieser Erhöhungen wurde beobachtet, wenn potenziell hepatotoxische Arzneimittel (z. B. MTX) in Kombination mit Tocilizumab angewendet wurden. Wenn klinisch angezeigt, sollten weitere Leberfunktionstests einschließlich Bilirubin in Betracht gezogen werden.

Unter der Behandlung mit Tocilizumab wurden schwerwiegende arzneimittelinduzierte Leberschäden beobachtet, darunter akutes Leberversagen, Hepatitis und Gelbsucht (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Schwerwiegende Leberschäden traten zwischen 2 Wochen und mehr als 5 Jahren nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab auf. Es wurden Fälle von Leberversagen berichtet, die zu einer Lebertransplantation führten. Die Häufigkeit schwerwiegender Leberschäden wird als selten angesehen.

Weisen Sie die Patienten an, bei Anzeichen und Symptomen einer Leberschädigung, wie Müdigkeit, Bauchschmerzen und Gelbsucht, **unverzüglich einen Arzt aufzusuchen**.

Bei Patienten mit erhöhten ALT- oder AST-Werten $> 1,5 \times ULN$ ist bei der Einleitung einer Behandlung mit Avtozma Vorsicht geboten. Bei Patienten mit Ausgangswerten für ALT oder AST $> 5 \times ULN$ wird die Behandlung nicht empfohlen.

Überwachung:

- **Bei Patienten mit RA, GCA, pJIA und sJIA** sollten die ALT- und AST-Werte in den ersten 6 Monaten der Behandlung alle 4 bis 8 Wochen und danach alle 12 Wochen überwacht werden. Bei einem Anstieg der ALT- oder AST-Werte > 3 bis $5 \times$ ULN sollte die Behandlung mit Avtozma unterbrochen werden.
- Empfohlene Anpassungen, einschließlich des Abbruchs der Behandlung mit Avtozma, basierend auf den Transaminasenwerten, sind der nachstehenden Tabelle oder Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu entnehmen.
- Wenn klinisch angezeigt, sollten weitere Leberfunktionstests, einschließlich Bilirubin, in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten, die mit COVID-19 ins Krankenhaus eingeliefert werden, können erhöhte ALT- oder AST-Werte auftreten. Multiorganversagen mit Beteiligung der Leber gilt als Komplikation einer schweren COVID-19-Erkrankung. Bei der Entscheidung über die Verabreichung von Tocilizumab sollte der potenzielle Nutzen der Behandlung von COVID-19 gegen die potenziellen Risiken einer akuten Behandlung mit Tocilizumab abgewogen werden. Bei COVID-19-Patienten mit erhöhten ALT- oder AST-Werten über dem 10-fachen des oberen Normwertes wird die Verabreichung von Tocilizumab nicht empfohlen. Bei COVID-19-Patienten sollten ALT/AST gemäß den aktuellen klinischen Standardverfahren überwacht werden.

Weitere Informationen finden Sie in den Abschnitten 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“, 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation.

6. Dosisanpassungen aufgrund von Leberenzymabweichungen

Die Dosisanpassungen aufgrund von Leberenzymabweichungen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

| Laborwert von ALT oder AST | Maßnahmen bei Patienten mit RA und GCA, die mit Fertigspritzen oder Fertigspritzen behandelt werden | Maßnahmen bei Patienten mit RA, die mit einer Infusionslösung behandelt werden | Maßnahmen bei Patienten mit pJIA und sJIA |
|-----------------------------------|--|--|--|
| >1–3-fach ULN | Passen Sie gegebenenfalls die Dosis der gleichzeitig verabreichten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bei RA) oder Immunmodulatoren (bei GCA) an. Bei anhaltenden Erhöhungen in diesem Bereich reduzieren Sie die Verabreichungshäufigkeit von Avtozma auf eine Injektion alle zwei Wochen oder setzen Sie Avtozma ab, bis sich die ALT- oder AST-Werte normalisiert haben. Setzen Sie die Behandlung mit wöchentlichen oder zweiwöchentlichen Injektionen fort, je nach klinischer Indikation. | Passen Sie gegebenenfalls die Dosis des gleichzeitig verabreichten Methotrexats an. Bei anhaltenden Erhöhungen in diesem Bereich reduzieren Sie die Avtozma-Dosis auf 4 mg/kg oder unterbrechen Sie die Behandlung mit Avtozma, bis sich die ALT- oder AST-Werte normalisiert haben. Setzen Sie die Behandlung mit 4 mg/kg oder 8 mg/kg fort, je nach klinischer Indikation. | Passen Sie gegebenenfalls die Dosis des gleichzeitig verabreichten Methotrexats an. Bei anhaltenden Erhöhungen in diesem Bereich unterbrechen Sie die Behandlung mit Avtozma, bis sich die ALT- oder AST-Werte normalisiert haben. |

| | | | |
|-------------------------------|--|---|---|
| >3–5-facher ULN | Unterbrechen Sie die Avtozma-Gabe, bis die Werte unter dem 3-fachen ULN liegen, und befolgen Sie die Empfehlungen für ALT/AST >1–3-facher ULN. Bei anhaltenden Erhöhungen über dem 3-fachen ULN (, bestätigt durch Wiederholungstests) setzen Sie Avtozma ab. | Unterbrechen Sie die Gabe von Avtozma, bis der Wert unter das Dreifache des ULN gesunken ist, und befolgen Sie die oben genannten Empfehlungen für Werte über dem 1- bis 3-fachen ULN. Bei anhaltenden Erhöhungen des Uro-1C-Spiegels über das Dreifache des ULN hinaus setzen Sie Avtozma ab | Passen Sie gegebenenfalls die Dosis des gleichzeitig verabreichten Methotrexats an. Unterbrechen Sie die Gabe von Avtozma, bis der Wert unter das Dreifache des oberen Normwertes (ULN) für gesunken ist, und befolgen Sie die Empfehlungen für Werte über dem 1- bis 3-fachen des oberen Normwertes (ULN). |
| Höher als das 5-fache des ULN | Setzen Sie Avtozma ab. | Setzen Sie Avtozma ab. | Setzen Sie Avtozma ab. Die Entscheidung, Avtozma bei pJIA und sJIA aufgrund einer Laboranomalie abzusetzen, sollte auf der medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten basieren. |

7. Erhöhte Lipidwerte und potenzielles Risiko für kardiovaskuläre/zerebrovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten, die mit Tocilizumab behandelt wurden, wurden erhöhte Lipidparameter beobachtet, darunter Gesamtcholesterin, Low-Density-Lipoprotein (LDL), High-Density-Lipoprotein (HDL) und Triglyceride. Bei der Mehrheit der Patienten kam es zu keinem Anstieg der atherogenen Indizes, und die Erhöhungen des Gesamtcholesterins sprachen auf die Behandlung mit Lipidsenkern an.

Überwachung:

- Die Lipidparameter sollten bei Patienten mit RA, GCA, SJIA und pJIA 4 bis 8 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Avtozma überprüft werden.

Die Patienten sollten gemäß den lokalen klinischen Leitlinien zur Behandlung von Hyperlipidämie behandelt werden. Weitere Informationen finden Sie in den Abschnitten 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation.

8. Malignome

Das Risiko für Malignome ist bei Patienten mit RA erhöht. Immunmodulierende Arzneimittel können das Risiko für Malignome erhöhen. Medizinisches Fachpersonal sollte sich der Notwendigkeit zeitnaher und geeigneter Maßnahmen zur Diagnose und Behandlung von Malignomen bewusst sein.

Weitere Informationen finden Sie in den Abschnitten 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation.

9. Demyelinisierende Erkrankungen

Ärzte sollten auf Symptome achten, die auf neu auftretende zentrale demyelinisierende Erkrankungen hindeuten könnten. Das medizinische Fachpersonal sollte sich der Notwendigkeit zeitnaher und geeigneter Maßnahmen zur Diagnose und Behandlung von demyelinisierenden Erkrankungen bewusst sein. Weitere Informationen finden Sie in den Abschnitten 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation.

10. Reaktionen auf Infusionen/Injektionen

Bei der Verabreichung von Avtozma können schwerwiegende Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle auftreten. Nach der Zulassung wurden Fälle von tödlicher Anaphylaxie während der Behandlung mit Tocilizumab gemeldet. Empfehlungen zum Umgang mit Infusions-/Injektionsreaktionen finden Sie unter „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ in Abschnitt 4.4 der FI von Avtozma sowie in der Avtozma-Dosierungsanleitung.

11. Dosierungsunterbrechung bei sJIA und pJIA (gilt für die intravenöse Formulierung und die subkutane Fertigspritze)

Empfehlungen zur Unterbrechung der Dosierung bei Patienten mit sJIA und pJIA finden Sie in Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ der Fachinformation.

12. Dosierung und Verabreichung

Dosierungsberechnungen für alle Indikationen und Darreichungsformen (IV und SC) finden Sie in der Avtozma-Dosierungsanleitung sowie in Abschnitt 4.2 der FI.

Pädiatrische Patienten

- Die Sicherheit und Wirksamkeit der subkutanen Formulierung von Avtozma bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von weniger als einem Jahr wurde nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.
- Eine Dosisänderung sollte nur auf der Grundlage einer konsistenten Veränderung des Körpergewichts des Patienten im Laufe der Zeit erfolgen.
- Der Fertigpen (PFP) sollte nicht zur Behandlung von pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren verwendet werden, da aufgrund der dünneren subkutanen Gewebeschicht ein potenzielles Risiko einer intramuskulären Injektion besteht.

sJIA-Patienten

Patienten müssen ein Mindestkörpergewicht von 10 kg haben, wenn sie Avtozma subkutan erhalten.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargennummer des verabreichten Produkts eindeutig dokumentiert werden.

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung vermuteter unerwünschter Ereignisse oder Reaktionen nach der Zulassung des Arzneimittels ist wichtig. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige der Gesundheitsberufe werden gebeten, alle vermuteten unerwünschten Reaktionen zu melden (siehe Details unten).

Wenn möglich, sollten Angehörige der Gesundheitsberufe unerwünschte Ereignisse oder Nebenwirkungen unter Angabe des Markennamens und der Chargennummer melden.

Bei Verdacht auf Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignissen, melden Sie dies bitte an:

*Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG), Traisengasse 5, 1200 Wien,
nebenwirkung@basg.gv.at*

Fax: +43-50555-36207

www.basg.gv.at

13. Allgemeine Empfehlungen

Bevor Sie Avtozma verabreichen, fragen Sie den Patienten oder die Eltern/Erziehungsberechtigten, ob der Patient:

- eine Infektion hat, wegen einer Infektion behandelt wird oder wiederkehrende Infektionen in der Vorgeschichte hat
- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Husten oder Kopfschmerzen aufweist oder sich unwohl fühlt
- Herpes zoster oder eine andere Hautinfektion mit offenen Wunden hat
- allergische Reaktionen auf frühere Medikamente, einschließlich Avtozma, hatte
- an Diabetes oder anderen Grunderkrankungen leidet, die ihn oder sie für Infektionen prädisponieren könnten
- an Tuberkulose (TB) leidet oder in engem Kontakt mit jemandem stand, der an TB erkrankt war
 - Wie für andere biologische Therapien bei RA empfohlen, sollten Patienten mit sJIA, pJIA oder GCA vor Beginn der Behandlung mit Avtozma auf eine latente TB-Infektion untersucht werden. Patienten mit latenter TB sollten vor Beginn der Behandlung mit Avtozma mit einer standardmäßigen antimykobakteriellen Therapie behandelt werden
- andere biologische Arzneimittel zur Behandlung von RA, sJIA, pJIA, GCA einnehmen oder Atorvastatin, Kalziumkanalblocker, Theophyllin, Warfarin, Phenytoin, Cyclosporin, Methylprednisolon, Dexamethason oder Benzodiazepine erhalten
- Haben oder hatten Sie eine Virushepatitis oder eine andere Lebererkrankung?
- Eine Vorgeschichte von Magen-Darm-Geschwüren oder Divertikulitis haben
- Kürzlich eine Impfung erhalten hat oder eine Impfung geplant ist • An Krebs, kardiovaskulären Risikofaktoren wie erhöhtem Blutdruck und erhöhten Cholesterinwerten oder mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörungen leidet
- Anhaltende Kopfschmerzen hat

Schwangerschaft: Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung (und bis zu 3 Monate danach) eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Avtozma sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es eindeutig notwendig ist.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Avtozma in die Muttermilch übergeht. Die Entscheidung, ob das Stillen fortgesetzt oder abgebrochen und die Behandlung mit Avtozma fortgesetzt oder abgebrochen werden soll, muss unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung mit Avtozma für die Frau getroffen werden.

Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigte von sJIA- oder pJIA-Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn während oder nach der Therapie mit Avtozma Anzeichen/Symptome (z. B. anhaltender Husten, Auszehrung/Gewichtsverlust, leichtes Fieber) auftreten, die auf eine Tuberkuloseinfektion hindeuten.