



Avtozma™▼ (Tocilizumab)

Broschüre für medizinische Fachkräfte

Avtozma zur Anwendung in den folgenden Indikationen:

- Rheumatoide Arthritis (RA)
- Riesenzellarteriitis (RZA)
- Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)
- Systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA)
- CAR(chimärer Antigen-Rezeptor)-T-Zell-induziertes schweres oder lebensbedrohliches Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)
- Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei hospitalisierten Erwachsenen, die systemische Kortikosteroide erhalten und eine zusätzliche Sauerstofftherapie oder eine mechanische Beatmung benötigen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden (siehe Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen).

Diese Broschüre wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass medizinische Fachkräfte, die Avtozma verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Die vollständigen Verschreibungsinformationen finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu Avtozma. Diese Broschüre für medizinisches Fachpersonal muss zusammen mit der Fachinformation von Avtozma und der Packungsbeilage sowie der Avtozma Dosierungsanleitung gelesen werden.

Alle Patienten, die mit Avtozma behandelt werden, müssen die Packungsbeilage, den Patientenpass und die Broschüre mit wichtigen Sicherheitsinformationen für Patienten erhalten.

Wichtige Risiken von Avtozma®

Dieser Abschnitt beschreibt Empfehlungen zur Minimierung oder Vermeidung wichtiger Risiken von Avtozma bei Patienten mit RA, RZA, pJIA, sJIA, COVID-19 und CAR-T-Zell-induziertem schwerem oder lebensbedrohlichem CRS.

Bitte lesen Sie die Fachinformation (SmPC), bevor Sie Avtozma verschreiben, zubereiten oder verabreichen.

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

1. Schwere Infektionen

Bei Patienten, die immunsuppressive Wirkstoffe einschließlich Tocilizumab erhalten, wurden schwere und teilweise tödliche Infektionen beobachtet. Die Verabreichung von Avtozma muss unterbrochen werden, wenn der Patient eine schwere Infektion entwickelt, und darf erst nach Kontrolle der Infektion wieder aufgenommen werden. Informieren Sie Patienten sowie Eltern/Erziehungsberechtigte darüber, dass Avtozma die Infektionsresistenz herabsetzen kann. Weisen Sie Patienten und deren Eltern/Erziehungsberechtigte an, bei Anzeichen oder Symptomen einer Infektion **umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch** zu nehmen, um eine rasche Abklärung und angemessene Behandlung zu gewährleisten.

Eine Behandlung mit Avtozma darf bei Patienten mit aktiven oder vermuteten Infektionen nicht eingeleitet werden. Avtozma kann die Anzeichen und Symptome einer akuten Infektion abschwächen und dadurch die Diagnose verzögern. Es sollten zeitnahe und geeignete Maßnahmen zur Behandlung schwerer Infektionen ergriffen werden. Weitere Einzelheiten finden Sie unter „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ (Fachinformation, Abschnitt 4.4).

Bei COVID-19-Patienten darf Avtozma nicht verabreicht werden, wenn gleichzeitig eine andere schwere aktive Infektion vorliegt. Bei der Anwendung von Avtozma bei Patienten mit einer Vorgeschichte von rezidivierenden oder chronischen Infektionen oder bei Patienten mit Grunderkrankungen (z. B. Divertikulitis, Diabetes mellitus oder interstitieller Lungenerkrankung), die das Infektionsrisiko erhöhen können, ist besondere Vorsicht geboten.

2. Komplikation bei vorbestehender Divertikulitis (einschließlich gastrointestinaler Perforation)

Informieren Sie Patienten sowie 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 Auftreten von Anzeichen oder Symptomen wie schweren, anhaltenden Bauchschmerzen, Blutungen und/oder ungeklärten Veränderungen der Stuhlgewohnheiten in Verbindung mit Fieber **unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch** zu nehmen, um eine rasche Abklärung und geeignete Behandlung zu gewährleisten.

Avtozma sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Darmgeschwüren oder Divertikulitis, die mit einem Risiko für eine gastrointestinale Perforation einhergehen können, mit Vorsicht angewendet werden. Weitere Einzelheiten entnehmen Sie bitte dem Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation (Abschnitt 4.4).

3. Überempfindlichkeitsreaktionen

Im Zusammenhang mit der Infusion von Tocilizumab wurde über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Solche Reaktionen können bei Patienten, die bei früheren Infusionen Überempfindlichkeitsreaktionen zeigten, schwerwiegender sein und möglicherweise lebensbedrohlich werden, auch wenn sie eine Prämedikation mit Steroiden und Antihistaminika erhalten haben. Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion während der Behandlung mit Tocilizumab sollte eine geeignete Behandlung zum sofortigen Einsatz verfügbar sein. Wenn eine anaphylaktische Reaktion oder eine andere schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion/schwerwiegende infusionsbedingte Reaktion auftritt, sollte die Verabreichung von Tocilizumab sofort und dauerhaft unterbrochen werden.

4. Diagnose des Makrophagenaktivierungssyndroms (MAS) bei sJIA

Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine schwerwiegende, lebensbedrohliche Erkrankung, die bei Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA) auftreten kann.

Derzeit existieren keine allgemein anerkannten endgültigen Diagnosekriterien, jedoch wurden vorläufige Kriterien veröffentlicht.¹

Die Differenzialdiagnose des MAS ist aufgrund der variablen und multisystemischen Ausprägung der Erkrankung sowie der unspezifischen Natur der wichtigsten klinischen Merkmale – einschließlich Fieber, Hepatosplenomegalie und Zytopenie – breit gefächert. Daher ist es häufig schwierig, rasch eine klinische Diagnose zu stellen. Weitere Merkmale eines MAS können neurologische Merkmale (wie Lethargie und andere Anzeichen von Entzündungen des Zentralnervensystems) und veränderte Laborwerte (darunter Hypofibrinogenämie, Hyperferritinämie, Hypertriglyceridämie und erhöhte D-Dimer-Werte) sein. Eine erfolgreiche Behandlung des MAS wurde unter anderem mit Ciclosporin und Glukokortikoiden berichtet.^{1,2,3,4}

Die Schwere und lebensbedrohliche Natur dieser Komplikation, verbunden mit den häufigen Schwierigkeiten bei der raschen Diagnose, erfordern eine angemessene Wachsamkeit und eine sorgfältige Betreuung von Patienten mit aktiver sJIA. Hämophagozytose kann bei einer Knochenmarkbiopsie festgestellt werden.

4.1. IL-6-Hemmung und MAS

Einige der mit der Verabreichung von Tocilizumab assoziierten Laborveränderungen im Zusammenhang mit der IL-6-Hemmung ähneln bestimmten Laborveränderungen, die bei der Diagnose eines Makrophagenaktivierungssyndroms (MAS) beobachtet werden (wie z. B. ein Rückgang der Leukozytenzahl, der Neutrophilenzahl, der Thrombozytenzahl, des Serumfibrinogens und der Erythrozytensedimentationsrate; diese Veränderungen treten insbesondere innerhalb der ersten Woche nach der Verabreichung von Tocilizumab auf). Die Ferritinspiegel sinken unter der Behandlung mit Tocilizumab häufig, steigen jedoch bei einem MAS typischerweise an und können daher einen hilfreichen differenzialdiagnostischen Laborparameter darstellen.^{1,3}

Charakteristische klinische Befunde eines MAS (wie eine Dysfunktion des Zentralnervensystems, Blutungen und Hepatosplenomegalie), sofern vorhanden, sind hilfreich für die Diagnosestellung eines MAS im Kontext einer IL-6-Hemmung. Die Interpretation dieser Laborbefunde sowie ihre potenzielle Bedeutung bei der Diagnosestellung eines MAS müssen auf der klinischen Erfahrung, dem klinischen Status des Patienten sowie dem zeitlichen Abstand der Probenahme zur Tocilizumab-Verabreichung basieren.

In klinischen Studien wurde Tocilizumab nicht bei Patienten während einer Episode eines aktiven MAS untersucht.

¹ Ravelli A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr 2005; 146: 598-604.

² Sawhney S, et al. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. Arch Dis Child 2001; 85: 421-6.

³ Behrens EM, et al. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2007; 34: 1133-8.

⁴ Stéphan JL, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. Rheumatology (Oxford) 2001; 40: 1285-92.

5. Hämatologische Anomalien: Thrombozytopenie und potenzielles Risiko von Blutungen und/oder Neutropenie

Nach der Behandlung mit Tocilizumab 8 mg/kg in Kombination mit Methotrexat (MTX) wurden Verringerungen der Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen beobachtet. Bei Patienten, die zuvor mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, kann das Risiko für eine Neutropenie erhöht sein. Eine schwere Neutropenie kann mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Infektionen einhergehen, obwohl in klinischen Studien mit Tocilizumab bislang kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer Abnahme der Neutrophilenzahl und dem Auftreten schwerer Infektionen festgestellt wurde.

Bei Patienten, die zuvor nicht mit Tocilizumab behandelt wurden, wird der Therapiebeginn 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 Tocilizumab 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.

Eine schwere Thrombozytopenie kann mit einem potenziellen Blutungsrisiko verbunden sein.

Überwachung:

- **Bei Patienten mit RA und RZA** sollten Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen 4 bis 8 Wochen nach Beginn der Therapie und danach entsprechend der klinischen Standardpraxis überwacht werden.
- **Bei Patienten mit sJIA und pJIA** sollten Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen zum Zeitpunkt der zweiten Infusion und anschließend gemäß guter klinischer Praxis überwacht werden.

Zusätzliche Empfehlungen zur Neutropenie und Thrombozytopenie finden sich im Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Einzelheiten zur Dosisanpassung sowie zur zusätzlichen Überwachung sind im Abschnitt „Dosierung und Art der Anwendung“, Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben.

Bei COVID-19-Patienten, die eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) $< 1 \times 10^9/l$ oder eine Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^3/\mu l$ entwickeln, wird eine Fortsetzung der Behandlung nicht empfohlen. Die Überwachung der Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen sollte gemäß der jeweils gültigen klinischen Standardpraxis erfolgen; siehe hierzu Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

6. Hepatotoxizität

Vorübergehende oder intermittierende leichte bis mäßige Erhöhungen der hepatischen Transaminasen wurden häufig unter der Behandlung mit Tocilizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Eine erhöhte Häufigkeit dieser Erhöhungen wurde festgestellt, wenn potenziell hepatotoxische Arzneimittel (z. B. MTX) gleichzeitig mit Tocilizumab angewendet wurden. Wenn es klinisch angezeigt ist, sollten weitere Leberfunktionstests, einschließlich Bilirubin, in Erwägung gezogen werden.

Schwere arzneimittelinduzierte Leberschäden, einschließlich akutem Leberversagen, Hepatitis und Gelbsucht, wurden unter der Behandlung mit Tocilizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Schwere Leberschädigungen traten im Zeitraum zwischen 2 Wochen und mehr als 5 Jahren nach Beginn der Tocilizumab-Therapie auf. Es wurden Fälle von Leberversagen berichtet, die eine Lebertransplantation erforderlich machten. Die Häufigkeit schwerer Leberschäden wird als selten eingestuft.

Weisen Sie die Patienten an, bei Anzeichen und Symptomen einer Leberschädigung, wie Müdigkeit, Bauchschmerzen und Gelbsucht, **umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch** zu nehmen.

Bei Patienten mit erhöhten ALAT- oder ASAT-Werten $> 1,5 \times$ oberer Normwert (ULN) ist bei der Einleitung einer Behandlung mit Tocilizumab Vorsicht geboten. Bei Patienten mit Ausgangswerten von ALAT oder ASAT $> 5 \times$ ULN wird eine Behandlung nicht empfohlen.

Überwachung:

- **Bei Patienten mit RA, RZA, pJIA und sJIA** sollten die ALAT- und ASAT-Werte in den ersten 6 Monaten der Behandlung alle 4 bis 8 Wochen kontrolliert werden, danach alle 12 Wochen. Bei ALAT- oder ASAT-Erhöhungen > 3 - bis 5-fach des oberen Normwertes (ULN) sollte die Behandlung mit Avtozma unterbrochen werden.
- Für empfohlene Anpassungen, einschließlich eines möglichen Absetzens von Tocilizumab in Abhängigkeit von den Transaminasewerten, konsultieren Sie bitte die nachfolgende Tabelle oder Abschnitt 4.2 der Fachinformation.
- Wenn klinisch angezeigt, sollten weitere Leberfunktionstests, einschließlich Bilirubin, in Betracht gezogen werden.
- Bei hospitalisierten COVID-19-Patienten können erhöhte ALAT- oder ASAT-Werte auftreten. Ein Multiorganversagen unter Beteiligung der Leber ist als Komplikation einer schweren COVID-19-Erkrankung bekannt. Die Entscheidung zur Verabreichung von Tocilizumab sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen der potenziellen Behandlung des COVID-19-Verlaufs und den möglichen Risiken einer akuten Tocilizumab-Behandlung berücksichtigen. Bei COVID-19-Patienten mit ALAT- oder ASAT-Erhöhungen von mehr als dem 10-Fachen des ULN wird die Verabreichung von Tocilizumab nicht empfohlen. Bei COVID-19-Patienten sollten die ALAT- und ASAT-Werte entsprechend den jeweils gültigen klinischen Standardpraktiken 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“ sowie 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation.

7. Dosisanpassungen aufgrund von Anomalien der Leberenzyme

Die Dosisanpassungen aufgrund von Leberenzymenomalien sind in der nachstehenden Tabelle aufgeföhrt.

Laborwert von ALAT oder ASAT	Maßnahmen bei Patienten mit RA und RZA, die mit Fertiggins oder -spritzen behandelt werden	Maßnahmen bei Patienten mit RA, die mit Infusionslösung behandelt werden	Maßnahmen bei Patienten mit pJIA und sJIA
>1- bis 3-Fache des ULN	Gegebenenfalls Anpassung der Dosis der begleitenden krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bei RA) oder immunmodulatorischen Mittel (bei RZA). Bei anhaltenden Erhöhungen in diesem Bereich Reduzierung der Avtozma-Dosisfrequenz auf eine Injektion alle zwei Wochen oder Unterbrechung der Behandlung mit Avtozma bis zur Normalisierung von ALAT oder ASAT. Danach Wiederaufnahme mit wöchentlicher oder zweiwöchentlicher Injektion, je nach klinischer Beurteilung.	Gegebenenfalls Anpassung der Dosis des begleitenden Methotrexats. Bei anhaltenden Erhöhungen in diesem Bereich Reduzierung der Avtozma-Dosis auf 4 mg/kg oder Unterbrechung der Behandlung mit Avtozma bis zur Normalisierung von ALAT oder ASAT. Danach Wiederaufnahme mit 4 mg/kg oder 8 mg/kg, je nach klinischer Beurteilung.	Gegebenenfalls Anpassung der Dosis des begleitenden Methotrexats. Bei anhaltenden Erhöhungen in diesem Bereich Unterbrechung der Behandlung mit Avtozma bis zur Normalisierung von ALAT oder ASAT.
>3- bis 5-Fache des ULN	Unterbrechen Sie die Avtozma-Dosierung, bis ALAT oder ASAT unter das 3-Fache des ULN gesunken ist, und folgen Sie anschließend den Empfehlungen für >1- bis 3-fache Erhöhungen. Bei anhaltenden Erhöhungen über das 3-Fache des ULN (durch Wiederholungstest bestätigt) muss Avtozma dauerhaft abgesetzt werden.	Unterbrechen Sie die Avtozma-Dosierung, bis ALAT oder ASAT unter das 3-Fache des ULN gesunken ist, und folgen Sie anschließend den Empfehlungen für >1- bis 3-fache Erhöhungen. Bei anhaltenden Erhöhungen über das 3-Fache des ULN muss Avtozma dauerhaft abgesetzt werden.	Gegebenenfalls Anpassung der Dosis des begleitenden Methotrexats. Unterbrechen Sie die Avtozma-Behandlung, bis ALAT oder ASAT unter das 3-Fache des ULN gesunken ist, und folgen Sie den Empfehlungen für >1- bis 3-fache Erhöhungen.
>5-Fache des ULN	Absetzen von Avtozma.	Absetzen von Avtozma.	Absetzen von Avtozma. Die Entscheidung bei pJIA und sJIA wegen einer Laboranomalie abzusetzen, sollte auf der medizinischen Beurteilung des Arztes des jeweiligen Patienten beruhen.

8. Erhöhte Lipidwerte und potenzielles Risiko kardiovaskulärer/ zerebrovaskulärer Ereignisse

Bei Patienten, die mit Tocilizumab behandelt wurden, wurden Erhöhungen der Lipidparameter, einschließlich Gesamtcholesterin, Low-Density-Lipoprotein (LDL), High-Density-Lipoprotein (HDL) und Triglyzeride, beobachtet. Bei der Mehrzahl der Patienten kam es jedoch zu keiner Erhöhung der atherogenen Indizes, und die Erhöhungen des Gesamtcholesterins sprachen auf eine Behandlung mit lipidsenkenden Arzneimitteln an.

Kardiovaskuläres Risiko

RA-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die auch bei der Behandlung mit Avtozma auftreten können, insbesondere bei Vorliegen von gewissen Risikofaktoren (z.B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie). Die Patienten sollten im Rahmen der üblichen Standardbehandlung behandelt werden.

Überwachung:

Die Beurteilung der Lipidparameter sollte bei Patienten mit RA, RZA, sJIA und pJIA 4 bis 8 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab erfolgen.

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

9. Malignitäten

Bei Patienten mit RA ist das Risiko für maligne Erkrankungen erhöht. Immunmodulatorische Arzneimittel können das Risiko für die Entwicklung von Malignitäten zusätzlich erhöhen. Medizinische Fachkräfte sollten sich der Notwendigkeit zeitnaher und angemessener Maßnahmen zur Diagnose und Behandlung von Malignitäten bewusst sein.

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

10. Demyelinisierende Erkrankungen

Ärzte sollten wachsam hinsichtlich Symptomen sein, die möglicherweise auf das Neuauftreten zentraler demyelinisierender Erkrankungen hinweisen. Medizinische Fachkräfte sollten sich der Notwendigkeit zeitnaher und angemessener Maßnahmen zur Diagnose und Behandlung von demyelinisierenden Erkrankungen bewusst sein. Weitere Informationen finden Sie im Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation.

11. CRP-Werte (C-reaktives Protein)

Avtozma (Tocilizumab) unterdrückt die Akut-Phase-Reaktion (Entzündungsreaktion) und normalisiert dadurch den CRP-Wert und den Blutsenkungsgeschwindigkeitswert (BSG-Wert). Deshalb ist besondere Aufmerksamkeit für die rechtzeitige Diagnose einer schweren Infektion bei Patienten wichtig, die mit Biologika behandelt werden. Anzeichen und Symptome einer schweren Infektion können durch Unterdrückung der Akut-Phase-Reaktion abgeschwächt werden.

Zu berücksichtigende Faktoren:

- Avtozma normalisiert den CRP-Spiegel, und zwar bei den meisten Patienten rasch innerhalb von zwei Wochen, was auf eine verringerte systemische Entzündung hinweist. Deshalb kann der CRP-Wert bei Patienten unter einer Therapie mit Avtozma möglicherweise kein zuverlässiger Indikator für eine Infektion sein.
- Die Wirkungen von Avtozma auf das CRP, auf neutrophile Granulozyten, die gesenkt werden können, und auf Anzeichen sowie Symptome einer Infektion (z.B. Unterdrückung von Fieber) müssen berücksichtigt werden, wenn ein Patient auf eine potenzielle Infektion hin untersucht wird.

12. Infusions-/Injektionsreaktionen

Bei der Verabreichung von Avtozma können schwerwiegende Reaktionen an der Injektions- bzw. Infusionsstelle auftreten. Nach der Zulassung wurden Fälle von tödlicher Anaphylaxie im Zusammenhang mit der Behandlung mit Tocilizumab berichtet. Empfehlungen zur Behandlung von Infusions- und Injektionsreaktionen finden Sie im Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation von Avtozma sowie in der Avtozma-Dosierungsanleitung.

13. Dosisunterbrechung bei sJIA und pJIA (Anwendbar auf die intravenöse Formulierung und die subkutane Fertigspritze)

Empfehlungen für Dosisunterbrechungen bei Patienten mit sJIA und pJIA sind Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ der Fachinformation zu entnehmen.

14. Dosierung und Art der Anwendung

Berechnungen der Dosierung für alle Indikationen und Darreichungsformen (i.v. und s.c.) finden Sie in der Avtozma-Dosierungsanleitung sowie im Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Pädiatrische Patienten

- Die Sicherheit und Wirksamkeit von intravenös verabreichtem Avtozma bei Kindern im Alter unter 2 Jahren ist nicht erwiesen.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit der subkutanen Formulierung von Avtozma bei Kindern ab der Geburt bis unter 1 Jahr ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
- Eine Dosisänderung sollte nur auf Grundlage einer dauerhaften Veränderung des Körpergewichts des Patienten über die Zeit hinweg erfolgen.
- Der Fertigpen (PEN) darf nicht zur Behandlung von pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren verwendet werden, da aufgrund der dünneren subkutanen Gewebeschicht ein potenzielles Risiko für eine intramuskuläre Injektion besteht.

sJIA-Patienten

Patienten müssen ein Mindestkörpergewicht von 10 kg haben, um Avtozma subkutan zu erhalten.

Rückverfolgbarkeit

Zur Verbesserung der Rückverfolgbarkeit von Biologika sollten der Name und die Chargennummer des verabreichten Produkts eindeutig dokumentiert werden.

15. Allgemeine Empfehlungen

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

- eine Infektion hat, wegen einer Infektion behandelt wird oder eine Vorgeschichte mit wiederkehrenden Infektionen hat.
- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Husten oder Kopfschmerzen hat oder sich unwohl fühlt.
- Herpes zoster oder eine andere Hautinfektion mit offenen Wunden hat.
- auf frühere Medikamente, einschließlich Tocilizumab, allergisch reagiert hat.
- an Diabetes oder anderen Grunderkrankungen leidet, die das Infektionsrisiko erhöhen können.
- an Tuberkulose (TB) erkrankt ist oder engen Kontakt zu einer Person mit TB hatte
 - wie bei anderen biologischen Therapien bei RA-, sJIA-, pJIA- oder RZA-Patienten empfohlen, sollten Patienten vor Beginn einer Therapie mit Tocilizumab auf eine latente Tuberkuloseinfektion untersucht werden. Patienten mit latenter TB sollten vor Einleitung der Tocilizumab-Behandlung mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie behandelt werden.
- andere biologische Arzneimittel zur Behandlung von RA, sJIA, pJIA oder RZA einnimmt oder Medikamente wie Atorvastatin, Calciumkanalblocker, Theophyllin, Warfarin, Phenytoin, Ciclosporin, Methylprednisolon, Dexamethason oder Benzodiazepine erhält.
- aktuell eine virale Hepatitis oder eine andere Lebererkrankung hat oder in der Vergangenheit an einer solchen gelitten hat.
- eine Vorgeschichte von gastrointestinalen Ulzera oder Divertikulitis hat.
- kürzlich eine Impfung erhalten hat oder eine Impfung geplant ist.
- an Krebs leidet, Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Bluthochdruck und erhöhte Cholesterinwerte aufweist oder eine mittelschwere bis schwere Nierenfunktionsstörung hat.
- an anhaltenden Kopfschmerzen leidet.

Patienten sowie Eltern/Erziehungsberechtigte von Patienten sollten darauf hingewiesen werden, bei Auftreten von Anzeichen oder Symptomen, die auf eine Tuberkuloseinfektion hindeuten könnten (z. B. anhaltender Husten, Auszehrung/Gewichtsverlust, leichtes Fieber), während oder nach der Therapie mit Tocilizumab unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen.

Schwangerschaft:

Gebärfähige Patientinnen müssen während der Behandlung (und bis zu 3 Monate danach) eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Tocilizumab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Tocilizumab in die Muttermilch übergeht. Eine Entscheidung darüber, ob das Stillen fortgesetzt oder eingestellt wird oder ob die Therapie mit Tocilizumab fortgesetzt bzw. abgebrochen werden soll, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Tocilizumab-Therapie für die Frau getroffen werden.

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen oder unerwünschten Ereignissen nach der Zulassung eines Arzneimittels ist von großer Bedeutung. Sie ermöglicht eine fortlaufende Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen werden daher gebeten, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkungen zu melden an:

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen

Tel.: 06103 / 77-0

Fax: 06103 / 77-1234

www.pei.de

oder

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Tel.: 030 / 400456-500

Fax: 030 / 400456-555

E-Mail: akdae@baek.de

www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/uaw-meldung

oder

kohlpharma GmbH

Im Holzhau 8

D-66663 Merzig

Telefon: +49 (0) 6867 / 920-5477

E-Mail: hotline-qs@kohlpharma.com

Da Avtozma ein Biologikum ist, müssen medizinische Fachkräfte unerwünschte Reaktionen unter Angabe des Markennamens und der Chargennummer melden.



Alle Schulungsmaterialien zu Avtozma (Tocilizumab) sind auch online durch Scannen des QR-Codes oder über www.kohlpharma.com/downloadbereich/ verfügbar. Die Fach- und Gebrauchsinformation von Avtozma kann ebenfalls bei der kohlpharma GmbH (Deutschland) angefordert werden und/oder heruntergeladen werden von www.ema.europa.eu.