

▼ Avtozma™ (tocilizumab)

Brosjyre for helsepersonell

Avtozma™ (tocilizumab) subkutant for følgende indikasjoner:

- Revmatoid artritt (RA)
- Kjempecelleartritt (GCA)
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)
- Systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA)

▼ Dette legemiddelet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: www.dmp.no/meldeskjema.

“Brosjyre for helsepersonell” tilbys av Celltrion Healthcare Norway AS og er et krav for markedsføringstillatelsen til Avtozma. Brosjyren inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må kjenne til ved administrering av Avtozma.

“Brosjyre for helsepersonell” skal leses sammen med “Avtozma preparatomtale” samt “Avtozma Doseringsguide og administreringsinstruksjon” som er tilgjengelig via www.felleskatalogen.no.

Les dette materialet med informasjon nøye før du administrerer legemiddelelene da de inneholder viktig informasjon om Avtozma inkludert bruksanvisning.

Avtozma subkutant (s.c.) Ferdigfylt sprøyte (PFS)

Avtozma (tocilizumab) s.c., i kombinasjon med metotreksat (MTX), er indisert for:

- behandling av alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt (RA) hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat.
- behandling av moderat til alvorlig aktiv RA hos voksne pasienter som enten ikke har respondert tilfredsstillende på eller som har vist intoleranse for tidligere terapi med ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) eller tumornekrosefaktor (TNF)-antagonister.

Hos disse pasientene kan tocilizumab gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller hvor fortsatt behandling med metotreksat ikke anses som egnet. Målt med røntgen har tocilizumab vist å redusere raten av leddskadeprogresjon og å forbedre fysisk funksjon når det gis i kombinasjon med metotreksat.

Tocilizumab er indisert for behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) hos pasienter som er 1 år og eldre, som ikke har respondert tilstrekkelig på tidligere behandling med NSAIDs og systemiske kortikosteroider. Tocilizumab kan brukes som monoterapi (ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet) eller i kombinasjon med metotreksat.

Tocilizumab i kombinasjon med metotreksat er indisert for behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA; revmatoid faktor positiv eller negativ og utvidet oligoartritt) hos pasienter som er 2 år og eldre, som ikke har respondert tilstrekkelig på tidligere behandling med metotreksat. Tocilizumab kan brukes som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når fortsatt behandling med metotreksat ikke er egnet.

Tocilizumab er indisert for behandling av kjempecelleartritt (GCA) hos voksne pasienter.

Avtozma s.c. Ferdigfylt penn (PFP)

Avtozma (tocilizumab), i kombinasjon med metotreksat (MTX), er indisert for:

- behandling av alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt (RA) hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat.
- behandling av moderat til alvorlig aktiv RA hos voksne pasienter som enten ikke har respondert tilfredsstillende på eller som har vist intoleranse for tidligere terapi med ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) eller tumornekrosefaktor (TNF)-antagonister.

Hos disse pasientene kan tocilizumab gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller hvor fortsatt behandling med metotreksat ikke anses som egnet. Målt med røntgen har tocilizumab vist å redusere raten av leddskadeprogresjon og å forbedre fysisk funksjon når det gis i kombinasjon med metotreksat.

Tocilizumab er indisert for behandling av kjempecelleartritt (Giant Cell Arteritis, GCA) hos voksne pasienter.

Tocilizumab er indisert for behandling av aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) hos pasienter som er 12 år og eldre, som ikke har hatt vist tilstrekkelig respons på tidligere behandling med NSAIDs og systemiske kortikosteroider (se pkt. 4.2).

Tocilizumab kan brukes som monoterapi (ved intoleranse overfor MTX eller når behandling med MTX ikke er egnet) eller i kombinasjon med MTX.

Tocilizumab i kombinasjon med MTX er indisert for behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA; revmatoid faktor positiv eller negativ og utvidet oligoartritt) hos pasienter som er 12 år og eldre, som ikke har respondert tilstrekkelig på tidligere behandling med MTX (se pkt. 4.2. i preparatomtalen).

Den ferdigfylte pennen skal ikke brukes til å behandle pasienter yngre enn 12 år siden det er en potensiell risiko for intramuskulær injeksjon siden de har et tynnere lag med subkutant vev.

Tocilizumab kan brukes som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når fortsatt behandling med MTX ikke er egnet.

Viktige risikoer med Avtozma (tocilizumab)

Dette avsnittet beskriver anbefalinger for å minimere og forebygge risikoer med Avtozma (tocilizumab) hos pasienter med RA, GCA, pJIA og sJIA. Les gjennom preparatomtalen før du forskriver, klargjør eller administrer Avtozma.

1. Alvorlige infeksjoner

Alvorlige og iblant dødelige infeksjoner har blitt rapportert hos pasienter som får immunsuppressive legemidler, inkludert tocilizumab. Dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon, skal behandling med tocilizumab avbrytes inntil infeksjonen er under kontroll. Informer pasienter og foreldre/foresatte om at tocilizumab kan redusere pasientens evne til å beskytte seg mot infeksjoner. Pasienter og foreldre/foresatte skal instrueres til å **kontakte helsepersonell umiddelbart** hvis det oppstår tegn eller symptomer som tyder på infeksjon, for å sikre rask undersøkelse og passende behandling.

Behandling med tocilizumab skal ikke igangsettes hos pasienter med aktive eller mistenkte infeksjoner. Tocilizumab kan dempe tegn og symptomer på akutt infeksjon, som kan forsinke diagnostisering av tilstanden. Tidlige og passende tiltak skal igangsettes for å behandle alvorlige infeksjoner. Se Advarsler og forsiktighetsregler (pkt. 4.4. i preparatomtalen) for ytterligere informasjon.

Helsepersonell bør utvise forsiktighet ved vurdering av behandling med tocilizumab hos pasienter som tidligere har hatt tilbakevendende eller kroniske infeksjoner, eller underliggende tilstander (f.eks. divertikulitt, diabetes og interstitiell lungesykdom) som kan gjøre pasienten mer mottakelig for infeksjoner.

2. Komplikasjoner av divertikulitt (inkludert gastrointestinal perforasjon)

Inform pasienter og foreldre/foresatte til pasienter at enkelte pasienter som har blitt behandlet med tocilizumab har fått alvorlige bivirkninger i magen og tarmene. Instruer pasienter og foreldre/foresatte til å **oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart** hvis det oppstår tegn eller symptomer på alvorlige vedvarende magesmerter, blødning og/eller uforklarlig endring i avføringsmønster med feber for å sikre rask utredning og at passende behandling iverksettes.

Tocilizumab bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere sykdomshistorie med sår i tarmen eller divertikulitt som kan være forbundet med tarmperforasjon. Se Advarsler og forsiktighetsregler (pkt. 4.4. i preparatomtalen) for ytterligere informasjon.

3. Diagnostisering av MAS hos sJIA-pasienter

Makrofagaktivering-syndrom (MAS) er en alvorlig livstruende sykdom som kan utvikles hos pasienter med sJIA.

Det finnes for øyeblikket ingen allment aksepterte, definitive diagnosekriterier selv om foreløpige kriterier har blitt publisert.¹

Det er mange differensialdiagnoser til MAS på grunn av at syndromet forårsaker varierende forandringer i flere organsystemer og at de mest fremtredende kliniske symptomene, slik som feber, hepatosplenomegali og cytopeni, er uspesifikke. Dette gjør at det ofte er vanskelig å raskt stille en klinisk diagnose. Andre kjennetegn ved MAS inkluderer nevrologiske endringer og avvikende laboratorieverdier, som hypofibrinogenemi. Vellykket behandling av MAS med ciklosporin og glukokortikoider har blitt rapportert.^{1,2,3,4}

3.1. IL-6 hemming og MAS

Enkelte av forandringene i laboratorieverdier som assosieres med tocilizumab-administrering på grunn av den hemmende effekten på IL-6, likner enkelte av de endringene som er assosiert med MAS (f.eks. reduksjon i antall leukocytter, nøytrofile granulocytter og trombocytter samt reduksjon av serumfibrinogen og blodsenkning, som opptrer tydeligst innen én uke etter administrering av tocilizumab). Ferritinnivået synker ofte ved administrering av tocilizumab, men stiger ofte ved MAS og kan derfor være en nyttig differensierende laboratorieparameter.^{1,3}

Karakteristiske kliniske funn ved MAS (CNS-dysfunksjon, blødning og hepatosplenomegali) er, hvis de foreligger, mulige å bruke for å etablere diagnosen MAS ved behandling med IL-6-hemmende midler. Klinisk erfaring og pasientens kliniske status, sammen med tidspunktet for laboratorieprøver i forhold til administreringen av tocilizumab, må veilede tolkningen av disse laboratedataene og deres potensielle betydning ved diagnostisering av MAS.

I kliniske studier har tocilizumab ikke blitt undersøkt hos pasienter under en episode med aktivt MAS.

4. Hematologiske forandringer: Trombocytopeni og potensiell risiko for blødning og/eller nøytropeni

Reduksjon i antall nøytrofile granulocytter og trombocytter har oppstått etter behandling med tocilizumab 8 mg/kg i kombinasjon med MTX. Det kan være økt risiko for nøytropeni hos pasienter som tidligere er behandlet med en TNF-hemmer. Alvorlig nøytropeni kan være assosiert med en økt risiko for alvorlige infeksjoner, men hittil har det ikke blitt kartlagt en klar sammenheng mellom reduksjon i nøytrofile granulocytter og forekomsten av alvorlige infeksjoner i kliniske studier med tocilizumab.

Hos pasienter som ikke tidligere har blitt behandlet med tocilizumab anbefales det ikke å igangsette behandling med tocilizumab hos pasienter med et absolutt antall nøytrofile granulocytter (ANC) < 2 x 10⁹/L. Forsiktighet skal utvises ved vurdering av igangsetting av behandling med tocilizumab hos pasienter med lavt antall trombocytter (dvs. trombocytantall < 100 x 10³/µl). Hos pasienter som utvikler et ANC < 0,5 x 10⁹/l eller ett trombocytantall < 50 x 10³/µl anbefales ikke fortsatt behandling.

Monitorering:

- **Hos pasienter med RA og GCA** bør antallet nøytrofile granulocytter og trombocytter monitoreres i 4 til 8 uker etter behandlingens start og deretter i henhold til gjeldende klinisk praksis.
- **Hos pasienter med sJIA eller pJIA** bør nivåene av nøytrofile granulocytter og trombocytter overvåkes ved den andre administrasjonen og deretter i henhold til gjeldende klinisk praksis.

Ytterligere anbefalinger angående nøytropeni og trombocytopeni finnes i pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler i preparatomtalen.

Informasjon om dosejustering og ytterligere monitorering finnes i pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte i preparatomtalen.

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. Hepatotoksisitet

Ved behandling med tocilizumab har det ofte blitt rapportert forbigående eller intermitterende milde til moderate økninger i levertransaminaser (se pkt. 4.8 i preparatomtalen). Økt forekomst av forhøyede verdier observeres når potensielt levertoksiske legemidler (f.eks. MTX) ble brukt i kombinasjon med tocilizumab. Når det er klinisk indisert bør andre leverfunksjonstester, inkludert bilirubin, vurderes. Det er observert alvorlige tilfeller av legemiddelinduserte leverskader med tocilizumab, inkludert akutt leversvikt, hepatitt og gulsott (se pkt. 4.8 i preparatomtalen). Alvorlig leverskade oppstod fra mellom 2 uker til mer enn 5 år etter oppstart av tocilizumab. Tilfeller av leversvikt som resulterte i levertransplantasjon er rapportert. Frekvensen av alvorlig leverskade anses som sjelden.

Anbefal pasienter å **opsøke umiddelbar medisinsk hjelp** hvis de opplever tegn og symptomer på leverskade, slik som trøtthet, magesmerter eller gulsott.

Forsiktighet bør utvises ved vurdering av oppstart i behandling med tocilizumab hos pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT > 1,5 x ULN. Hos pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT > 5 x ULN før behandlingsstart, anbefales det ikke å igangsette behandling.

Monitorering:

- Hos pasienter med RA, GCA, pJIA og sJIA bør ALAT/ASAT monitoreres hver 4. til 8. uke under behandlingens 6 første måneder, og deretter hver 12. uke. For ALAT- eller ASAT-forhøyelser > 3-5 x ULN, bekreftet med gjentatt prøvetakning, bør behandlingen med tocilizumab avbrytes.
- For anbefalinger om dosejusteringer eller seponering av tocilizumab basert på transaminaseverdier, se pkt. 4.2 i preparatomtalen.
- Dersom det er klinisk indisert kan andre levertester vurderes, slik som bilirubin.

Se pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte, pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler samt 4.8 Bivirkninger i preparatomtalen for ytterligere informasjon.

6. Dosejusteringer på grunn av unormale leverenzymverdier

Dosejusteringer på grunn av unormale leverenzymverdier finnes i tabellen under.

Laboratorie- verdier, ALAT eller ASAT	Tiltak hos pasienter med RA og GCA behandlet med ferdigfylt penn eller sprøyte	Tiltak hos pasienter med pJIA eller sJIA
> 1-3 ganger ULN	Juster dosen av samtidig sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel (for RA) eller immunmodulerende middel (GCA) om mulig. Ved vedvarende forhøyede verdier innenfor dette området, reduser frekvensen av injeksjon med Avtozma til annenhver uke, alternativt avbryt Avtozma til ALAT/ASAT har blitt normalisert. Avhengig av hva som er klinisk hensiktsmessig, gjenoppta injeksjonen ukentlig eller annenhver uke.	Juster dosen av samtidig administrert metotreksat om mulig. For vedvarende forhøyede verdier innenfor dette området, avbryt Avtozma til ALAT/ASAT har blitt normalisert.
> 3-5 ganger ULN	Avbryt behandling med Avtozma til verdiene er lavere enn 3 ganger ULN og følg anbefalingene for ALAT/ASAT 1-3 ganger UNL. For vedvarende økning over 3 ganger ULN (bekreftet med gjentatt prøvetakning), avbryt behandling med Avtozma.	Juster dosen av samtidig administrert metotreksat om mulig. Avbryt behandling med Avtozma til verdiene er lavere enn 3 ganger ULN, og følg anbefalingene for 1-3 ganger UNL.
> 5 ganger ULN	Avbryt behandling med Avtozma.	Avbryt behandling med Avtozma. Avgjørelsen om å avbryte behandling med Avtozma ved pJIA og sJIA for unormale laboratorieverdier bør vurderes basert på en medisinsk vurdering av hver enkelt pasient.

7. Forhøyede lipidverdier og potensiell risiko for kardiovaskulære/ cerebrovaskulære hendelser

Økning i lipidverdier inkludert total kolesterol, LDL (low-density lipoprotein), HDL (high-density lipoprotein) og triglyserider har blitt observert hos pasienter behandlet med tocilizumab. Hos flertallet av pasientene var det ikke tegn på økt aterogen indeks, og pasienter med økt total kolesterol responderte på behandling med lipidsenkende legemidler.

Monitorering:

- Hos pasienter med RA, GCA, sJIA eller pJIA bør måling av lipidverdier gjøres 4 til 8 uker etter at behandling med tocilizumab igangsettes.

Pasienter bør behandles i henhold til lokale kliniske retningslinjer for behandling av hyperlipidemi. Se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler og 4.8 Bivirkninger i preparatomtalen for ytterligere informasjon.

8. Maligniteter

Risikoen for malignitet er forhøyet hos pasienter med RA. Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for malignitet. Helsepersonell bør være oppmerksomme på behovet for å iverksette raske og hensiktsmessige tiltak for å diagnostisere og behandle maligniteter.

Se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler og 4.8 Bivirkninger i preparatomtalen for ytterligere informasjon.

9. Demyeliniserende sykdommer

Leger bør være oppmerksomme på symptomer som kan indikere nyoppståtte sentrale demyeliniserende sykdommer. Helsepersonell bør være klar over behovet for å iverksette raske hensiktsmessige tiltak for diagnostisering og behandling av demyeliniserende sykdommer. Se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler i preparatomtalen for mer informasjon.

10. Injeksjonsreaksjoner

Alvorlige reaksjoner på injeksjonsstedet kan forekomme når tocilizumab administreres. Anafylaksi med dødelig utfall har blitt rapportert ved behandling med tocilizumab etter godkjenning. Anbefalinger for håndtering av injeksjonsreaksjoner finnes i pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler i preparatomtalen for Avtozma samt i Avtozma «Doseringsguide og administreringsinstruksjon».

11. Seponering av behandling ved sJIA og pJIA (gjelder for bruk av ferdigfylt sprøyte til subkutan bruk)

Anbefalinger for seponering av behandling hos pasienter med sJIA og pJIA finnes i pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte i preparatomtalen.

12. Dosering og administrasjonsmåte

Beregninger av dose for alle indikasjoner og legemiddelformer finnes i Avtozma «Doseringsguide administreringsinstruksjon» samt i pkt. 4.2 i preparatomtalen.

Pediatrike pasienter

- Sikkerhet og effekt av subkutan tocilizumab har ikke blitt fastslått hos barn fra fødsel til under 1 år. Ingen data er tilgjengelig.
- En justering av dosen bør kun baseres på en vedvarende forandring i pasientens kroppsvekt over tid.
- Den ferdigfylte pennen (PFP) skal ikke brukes for å behandle pasienter under 12 år, da det foreligger en potensiell risiko for intramuskulær injeksjon fordi de har et tynnere lag av subkutan vev.

sJIA-pasienter

Pasienter må ha en kroppsvekt på minst 10 kg når tocilizumab gis subkutan.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer (Lot) til det administrerte legemidlet journalføres.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Skjema for melding og informasjon finnes på www.dmp.no/meldeskjema. Bivirkninger bør også rapporteres til Celltrion Healthcare Norway AS.

Kontakt Celltrion Healthcare Norway AS via e-post, drugsafety_no@celltrionhc.com. Ettersom Avtozma er et biologisk legemiddel skal helsepersonell rapportere bivirkninger sammen med produktnavnet og batchnummeret.

