

BROSCHÜRE FÜR FACHKREISE

RoActemra® (Tocilizumab) zur Anwendung in den Indikationen:

- **Rheumatoide Arthritis (intravenös und subkutan)**
- **Riesenzellararteriitis (subkutan)**
- **Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (intravenös oder subkutan)**
- **Systemische juvenile idiopathische Arthritis (intravenös oder subkutan)**
- **Schweres oder lebensbedrohliches Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), das durch Behandlung mit chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zellen induziert wird (intravenös)**

 **RoACTEMRA®**
tocilizumab

Wichtige Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit,
um medizinische Fachkreise bei der Beurteilung des Nutzens
und des Risikos einer Therapie mit RoActemra zu unterstützen.

Diese Broschüre für Fachkreise ist eine Anforderung im Rahmen der Zulassung von RoActemra und enthält wichtige Sicherheitsinformationen, die Sie vor und während der Behandlung mit RoActemra beachten müssen. Diese Broschüre muss zusammen mit der RoActemra Fachinformation und der Dosierungs- und Anwendungsanleitung, die diesem Dokument beiliegt, gelesen werden.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Infektionen	3
3. Überempfindlichkeitsreaktionen	3
4. Komplikationen einer Divertikulitis (Inkl. gastrointestinale Perforationen) ..	4
5. Diagnose eines Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) bei sJIA-Patienten ...	4
5.1. IL-6 Inhibition und MAS	4
6. Hämatologische Abweichungen: Thrombozytopenie und Blutungsrisiko und/oder Neutropenie	5
7. Hepatotoxizität	5
8. Erhöhte Lipidwerte	6
9. Maligne Erkrankungen	6
10. Demyelinisierende Erkrankungen	6
11. Infusions-/ Injektionsreaktionen	6
² 12. Unterbrechung der Anwendung bei sJIA UND pJIA	6
13. Dosierung und Anwendung	6
14. Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen	7
15. Allgemeine Empfehlungen	7

1. Einleitung

Diese Materialien beschreiben Empfehlungen zur Minimierung oder Vermeidung wichtiger Risiken von RoActemra bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Riesenzellarteriitis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, systemischer juveniler idiopathischer Arthritis und chimärer Antigenrezeptor (CAR)-T-Zell-induziertem schwerem oder lebensbedrohlichem Zytokin-Freisetzungssyndrom.

Alle Patienten, die mit RoActemra behandelt werden, sollten die Patientenbroschüre und den Patientenpass erhalten. Die Patientenbroschüren und Patientenpässe zu RoActemra können Sie bei Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, 1211 Wien, E-Mail: austria.dra@roche.com oder beim zuständigen wissenschaftlichen Mitarbeiter im Außendienst anfordern und stehen unter www.rochescience.at zum Herunterladen bereit. Wenn Sie Fragen oder Wünsche haben, rufen Sie an unter: Tel.: +43 1 27739 0.

Bitte lesen Sie auch die Fachinformation, bevor Sie RoActemra verschreiben, zubereiten oder verabreichen.

2. Infektionen

Bei Patienten, die immunsuppressive Wirkstoffe wie RoActemra erhalten, wurden schwerwiegende und manchmal tödliche Infektionen berichtet. Informieren Sie Ihre Patienten darüber, dass RoActemra die Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen verringern kann.

Weisen Sie den Patienten bzw. die Eltern/Erziehungsberechtigten des Patienten an, **sofort einen Arzt aufzusuchen**, wenn bei ihm/ihr Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten. Eine rasche klinische Untersuchung und angemessene Behandlung müssen hier sichergestellt sein.

Eine Behandlung mit RoActemra sollte nicht bei Patienten mit aktiven oder vermuteten Infektionen begonnen werden. RoActemra kann die Anzeichen und Symptome einer akuten Infektion verringern und die Diagnose verzögern. Es sollten rechtzeitige und angemessene Maßnahmen zur Bekämpfung schwerer Infektionen ergriffen werden.

Weitere Informationen finden Sie im Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

3

3. Überempfindlichkeitsreaktionen

Informieren Sie Ihre Patienten bzw. die Eltern/Erziehungsberechtigten, dass schwerwiegende allergische Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, unter Anwendung von RoActemra i.v. und RoActemra s.c. berichtet wurden. Bei Patienten, bei denen während einer vorherigen Behandlung mit RoActemra allergische Reaktionen auftraten, können diese Reaktionen schwerer und eventuell tödlich verlaufen. Dies gilt auch, wenn eine Prämedikation mit Corticosteroiden und Antihistaminika erfolgte. Die meisten allergischen Reaktionen treten während der Infusion/Injektion oder innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe von RoActemra auf. Allergische Reaktionen können jedoch zu jedem anderen Zeitpunkt auftreten. **Es wurde über tödlich verlaufene anaphylaktische Reaktionen während der Behandlung mit intravenösem RoActemra berichtet.**

Weisen Sie den Patienten bzw. die Eltern/Erziehungsberechtigten des Patienten an, **sofort einen Arzt aufzusuchen**, wenn er/sie Anzeichen oder Symptome bemerkt, die auf eine systemische allergische Reaktion hinweisen, um eine schnelle Beurteilung und geeignete Behandlung sicherzustellen.

RoActemra i.v.: Überwachen Sie den Patienten/die Patientin während der Infusion sorgfältig auf jegliche Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion, insbesondere einer Anaphylaxie.

Wenn es zu einer anaphylaktischen Reaktion oder einer anderen schweren Überempfindlichkeitsreaktion während der Anwendung von RoActemra i.v. oder s.c. kommt, muss die Verabreichung von RoActemra sofort abgebrochen werden. Eine angemessene Behandlung muss eingeleitet und RoActemra dauerhaft abgesetzt werden.

RoActemra s.c.: Die Eignung des Patienten für eine subkutane Anwendung zu Hause sollte überprüft werden. **Geben Sie den Patienten**, die sich RoActemra selbst zu Hause verabreichen, **die Anweisung, sofort medizinischen Rat einzuholen**, wenn sie Symptome verspüren, die auf eine allergische Reaktion hindeuten, und RoActemra nicht wieder anzuwenden, bevor sie dies ihrem Arzt mitgeteilt haben UND ihr Arzt ihnen gesagt hat, dass sie die nächste Anwendung durchführen können.

4. Komplikationen einer Divertikulitis (inkl. gastrointestinale Perforationen)

Informieren Sie die Patienten bzw. die Eltern/Erziehungsberechtigten darüber, dass bei einigen mit RoActemra behandelten Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes auftraten. **Weisen Sie den Patienten an, sofort einen Arzt aufzusuchen**, wenn bei ihm/ihr Anzeichen oder Symptome wie schwere anhaltende abdominale Schmerzen, Blutungen und/oder ungeklärte Veränderungen der Stuhlgewohnheiten mit Fieber auftreten, damit eine rasche Untersuchung und angemessene Behandlung sichergestellt sind.

Bei Patienten mit intestinalen Ulzerationen oder Divertikulitis in der Anamnese sollte RoActemra mit Vorsicht angewendet werden. Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation im Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

5. Diagnose eines Makrophagenaktivierungssyndroms (MAS) bei sJIA-Patienten

Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine schwere lebensbedrohliche Erkrankung, die sich bei sJIA-Patienten entwickeln kann. Vorläufige Diagnosekriterien wurden veröffentlicht, allerdings gibt es zurzeit keine allgemein anerkannten eindeutigen Kriterien.¹

Die Differentialdiagnose eines MAS ist aufgrund der Variabilität und der Einbeziehung mehrerer Organsysteme, sowie der geringen Spezifität der Symptome wie Fieber, Hepatosplenomegalie, Zytopenie und Leberfunktionsstörungen, sehr umfangreich. Daher ist eine schnelle klinische Diagnose oft schwierig. Weitere Hinweise auf ein MAS können neurologische Merkmale (wie Fieber, Lethargie und andere Anzeichen von Entzündungen des Zentralnervensystems) und veränderte Laborwerte (darunter Hypofibrinogenämie, Hyperferritinämie, Hypertriglyceridämie und erhöhte D-Dimer-Werte) einschließen. Hämophagozytose kann bei einer Knochenmarkbiopsie festgestellt werden.

4

Es ist deshalb unerlässlich, auf (systemische) Infektionen zu achten, die Trigger für MAS sein könnten, und Veränderungen des sJIA-Krankheitsstatus kritisch zu überprüfen.

Der Schweregrad und die lebensbedrohliche Natur dieser Komplikation, verbunden mit den häufigen Schwierigkeiten, eine schnelle Diagnose zu erreichen, erfordern eine angemessene Wachsamkeit und sorgfältige Behandlung von Patienten mit aktiver sJIA.

5.1. IL-6 Inhibition und MAS

Einige der Laborwerte, die mit der durch RoActemra verbundenen IL-6-Inhibition assoziiert sind, sind denen ähnlich, die im Zusammenhang mit der Diagnose von MAS stehen (z.B. Abnahme der Anzahl an Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten, Serumfibrinogen und der Erythrozytensedimentationsrate, welche insbesondere innerhalb der Woche nach RoActemra Gabe auftreten). Ferritin-Spiegel nehmen häufig bei RoActemra Gabe ab, steigen jedoch häufig bei MAS an, so dass diese ein nützlicher differentialdiagnostischer Laborparameter sein können.

Charakteristische klinische Befunde von MAS (z.B. Funktionsstörungen des Zentralnervensystems, Hämorrhagie und Hepatosplenomegalie) sind, sofern vorhanden, nützlich, um die Diagnose von MAS im Zusammenhang mit der IL-6-Inhibition zu stellen. Die klinische Erfahrung und der klinische Status des Patienten, verbunden mit dem zeitlichen Verlauf der Laborprobe bezogen auf die RoActemra Gabe, müssen die Interpretation der Laborwerte und ihrer potentiellen Bedeutung für das Stellen der Diagnose von MAS leiten.

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

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

6. Hämatologische Abweichungen: Thrombozytopenie und Blutungsrisiko und/oder Neutropenie

Nach Behandlung mit RoActemra 8 mg/kg in Kombination mit Methotrexat (MTX) kam es zu Abnahme der Neutrophilen- und Thrombozytenzahl. Bei Patienten, die zuvor mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, kann ein erhöhtes Neutropenie-Risiko bestehen. Eine schwere Neutropenie kann mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Infektionen verbunden sein, auch wenn in klinischen Studien mit RoActemra bisher kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einem Abfall der neutrophilen Granulozyten und dem Auftreten einer schwerwiegenden Infektion hergestellt werden konnte.

Bei Patienten, die noch nicht mit RoActemra behandelt wurden und eine absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC) von weniger als $2 \times 10^9/l$ haben, wird ein Beginn der Behandlung nicht empfohlen. Bei Patienten mit niedriger Thrombozytenanzahl (d.h. Thrombozytenanzahl unter $100 \times 10^9/l$) muss vor Beginn einer Behandlung mit RoActemra das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden. Bei Patienten, die eine ANC von $< 0,5 \times 10^9/l$ entwickeln, wird eine Weiterbehandlung nicht empfohlen.

Überwachung:

RA, RZA

Neutrophile und Thrombozyten müssen 4 bis 8 Wochen nach Behandlungsbeginn kontrolliert werden und danach regelmäßig gemäß guter klinischer Praxis.

pJIA, sJIA

Neutrophile und Thrombozyten müssen zum Zeitpunkt der zweiten Anwendung und danach gemäß guter klinischer Praxis kontrolliert werden.

Zusätzliche Hinweise zu Neutropenie und Thrombozytopenie finden Sie in der Fachinformation im Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

Einzelheiten zu Dosisanpassungen und zusätzlichen Überwachungen finden Sie in der Fachinformation im Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung.

5

7. Hepatotoxizität

Während der Behandlung mit RoActemra wurden häufig vorübergehende oder intermittierende, leichte bis mäßige Erhöhungen der Lebertransaminasen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Wenn RoActemra zusammen mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln (z.B. MTX) verabreicht wurde, wurde ein häufigeres Auftreten dieser Erhöhungen beobachtet. Wenn klinisch indiziert, sollten weitere Leberfunktionstests, einschließlich Bilirubin, erwogen werden.

Schwerwiegende arzneimittelinduzierte Leberschäden, einschließlich akutem Leberversagen, Hepatitis und Gelbsucht, wurden mit RoActemra beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Schwerwiegende Leberschädigung trat zwischen 2 Wochen und bis zu mehr als 5 Jahre nach Beginn der Therapie mit RoActemra auf. Fälle von Leberversagen, die zu einer Lebertransplantation führten, wurden berichtet. Die Häufigkeit einer schwerwiegenden Hepatotoxizität wird als selten angesehen.

Bei Patienten mit einer Erhöhung der Alaninaminotransferase (ALAT) oder Aspartataminotransferase (ASAT) auf das $> 1,5$ -Fache des oberen Normalwertes ($> 1,5 \times ULN =$ Upper Limit of Normal) ist bei der Erwägung einer Behandlung mit RoActemra Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit ALAT oder ASAT $> 5 \times ULN$ vor Behandlungsbeginn wird eine Behandlung nicht empfohlen.

Überwachung:

- **RA, RZA, pJIA und sJIA:** Die ALAT- und ASAT-Werte müssen innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung alle 4 bis 8 Wochen, danach alle 12 Wochen kontrolliert werden.
- Für Empfehlungen zur Anpassung, einschließlich Absetzen von RoActemra, auf Basis der Transaminasenwerte siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.
- Bei einer ALAT- oder ASAT-Erhöhung von $> 3 - 5 \times ULN$, die durch wiederholte Untersuchungen bestätigt wurde, sollte die Behandlung mit RoActemra unterbrochen werden.

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

8. Erhöhte Lipidwerte

Erhöhungen der Lipidwerte, wie z.B. Gesamtcholesterin, Low-Density Lipoprotein (LDL), High-Density Lipoprotein (HDL) und Triglyceride, wurden bei Patienten, die mit RoActemra behandelt wurden, beobachtet.

Überwachung:

- 4 bis 8 Wochen nach Beginn der Behandlung mit RoActemra muss eine Bewertung der Lipidwerte erfolgen.

Die Patienten sollten gemäß lokaler Therapieleitlinien für Hyperlipidämien behandelt werden.

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

9. Maligne Erkrankungen

Immunmodulierende Arzneimittel können das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen. Angehörige von Gesundheitsberufen sollten sich der Notwendigkeit von rechtzeitigen und angemessenen Maßnahmen zur Diagnose und Behandlung von malignen Erkrankungen bewusst sein.

Siehe hierzu auch Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

10. Demyelinisierende Erkrankungen

6

Ärzte müssen aufmerksam auf Symptome achten, die möglicherweise auf den Beginn einer demyelinisierenden Erkrankung des zentralen Nervensystems hindeuten könnten. Angehörige von Gesundheitsberufen sollten sich der Notwendigkeit von rechtzeitigen und angemessenen Maßnahmen zur Diagnose und Behandlung von demyelinisierenden Erkrankungen bewusst sein.

Siehe hierzu auch Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

11. Infusions-/ Injektionsreaktionen

Bei der Anwendung von RoActemra können schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle / der Infusionsstelle auftreten. Empfehlungen zur Handhabung von Infusions- / Injektionsreaktionen finden Sie im Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie in der RoActemra Dosierungsanleitung.

12. Unterbrechung der Anwendung bei sJIA und pJIA

Zu den Empfehlungen zu Unterbrechungen der Anwendung von RoActemra bei sJIA- und pJIA-Patienten siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung.

13. Dosierung und Anwendung

Dosisberechnungen für alle Indikationen und Darreichungsformen (i.v. und s.c.) finden Sie in der Dosierungs- und Anwendungsanleitung sowie im Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

14. Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

Für vollständige Informationen zu allen eventuellen Nebenwirkungen beachten Sie bitte die Fachinformation oder die Gebrauchsinformation, die auf der Internetseite der EMA verfügbar sind (www.ema.europa.eu).

15. Allgemeine Empfehlungen

Fragen Sie die Patienten oder die Eltern/Erziehungsberechtigten vor der Anwendung von RoActemra, ob sie

- eine Infektion haben, wegen einer Infektion behandelt werden oder wiederkehrende Infektionen in der Anamnese haben
- Anzeichen einer Infektion, wie Fieber, Husten oder Kopfschmerzen oder ein Gefühl des Unwohlseins, haben
- Herpes zoster oder eine andere Hautinfektion mit offenen Wunden haben
- eine allergische Reaktion gegen vorherige Arzneimittel, einschließlich RoActemra, hatten
- schwanger sind, schwanger oder sexuell aktiv sein könnten, schwanger werden möchten oder stillen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und während 3 Monaten danach eine wirksame Kontrazeption anwenden. RoActemra sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich
- Diabetes mellitus haben oder andere Faktoren vorliegen, die ihn oder sie für eine Infektion prädisponieren können
- Tuberkulose (TB) haben oder ob sie engen Kontakt mit jemandem hatten, der an TB leidet.
- Wie auch für andere Therapien mit Biologika empfohlen wird, müssen Patienten vor Beginn der Behandlung mit RoActemra auf eine latente Tuberkulose (TB) untersucht werden. Patienten mit latenter TB-Infektion sollten mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie behandelt werden, bevor eine Behandlung mit RoActemra eingeleitet wird.
- andere Biologika anwenden oder Atorvastatin, Calciumkanalblocker, Theophyllin, Antikoagulantien (z.B. Phenprocoumon oder Warfarin), Phenytoin, Cyclosporin oder Benzodiazepine erhalten
- eine virale Hepatitis oder eine andere Lebererkrankung haben oder hatten
- gastrointestinale Ulzera oder Divertikulitis in der Anamnese haben
- vor Kurzem eine Impfung erhielten oder ob eine Impfung geplant ist
- Krebs, kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie hohen Blutdruck und erhöhte Cholesterinwerte, oder mittelschwere bis schwere Nierenfunktionsstörungen haben
- unter dauerhaften Kopfschmerzen leiden.

Schwangerschaft: Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und während 3 Monaten danach eine wirksame Kontrazeption anwenden. RoActemra soll nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob RoActemra beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von RoActemra in die Milch wurde in Tierstudien nicht untersucht.

Die Entscheidung weiter zu stillen oder abzustillen oder die Behandlung mit RoActemra weiterzuführen oder abzubrechen sollte auf der Basis des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie mit RoActemra für die Patientin getroffen werden.

© Roche Austria GmbH, 2019
Alle erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt

AT Version 5.0 (RMP V25.1) Dezember 2019

 **RoACTEMRA[®]**
tocilizumab