

Avtozma® (tosilitsumabi)

Opas terveydenhuollon ammattilaisille

Avtozma on tarkoitettu seuraaviin käyttöaiheisiin:

- nivelreuma
- jättisoluarteriitti
- lasten aktiivinen polyartriitti
- lasten aktiivinen yleisoireinen lastenreuma
- kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) ilmentävien T-solujen aikaansaama vaikea-asteinen tai hengenvaarallinen sytokiinien vapautumisoireyhtymä
- koronavirustaudin 2019 (COVID-19) hoito aikuisille, jotka saavat systeemistä kortikosteroidihoitoa ja jotka tarvitsevat lisähappea tai hengityskonehoitoa

Tämä opas terveydenhuollon ammattilaisille on laadittu Avtozma-valmisteen myyntiluvan ehtona. Oppaassa on tärkeitä turvallisuutta koskevia tietoja, joista sinun on oltava tietoinen ennen Avtozma-hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

Luethan huolellisesti tämän oppaan lisäksi Avtozman valmisteyhteenvedon ja Avtozma-annostusoppaan, sillä niissä on tärkeitä tietoja Avtozma-valmisteesta.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

Käyttöaiheet ja käyttö

Avtozma laskimonsisäinen annosmuoto

Avtozma on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa:

- vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon aikuisille, joita ei aiemmin ole hoidettu MTX:lla
- aikuispotilaiden kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito yhdellä tai useammalla tautiprosessia hidastavalla reumalääkkeellä (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) tai tuumorinekroositekijän (TNF) estäjällä ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta tai potilas ei siedä niitä.

Avtozmaa voidaan antaa monoterapiana näille potilaille, jos he eivät siedä MTX:a tai, jos jatkuva MTX-hoito ei sovi heille.

Avtozman on röntgentutkimuksissa havaittu vähentävän nivelvaurioiden etenemistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä, kun sitä annetaan yhdessä MTX:n kanssa.

Avtozma ihon alle annettava annosmuoto

– esitäytetty ruisku

Avtozma on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa:

- vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon aikuisille, joita ei aiemmin ole hoidettu MTX:lla
- aikuispotilaiden kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito yhdellä tai useammalla tautiprosessia hidastavalla reumalääkkeellä (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) tai tuumorinekroositekijän (TNF) estäjällä ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta tai potilas ei siedä niitä.

Avtozmaa voidaan antaa monoterapiana näille potilaille, jos he eivät siedä MTX:a tai, jos jatkuva MTX-hoito ei sovi heille.

Avtozman on röntgentutkimuksissa havaittu vähentävän nivelvaurioiden etenemistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä, kun sitä annetaan yhdessä MTX:n kanssa.

Avtozma on tarkoitettu 2-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito tulehduskipulääkkeillä ja systeemisillä kortikosteroideilla ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta. Avtozmaa voidaan antaa monoterapiana (jos potilas ei siedä MTX:a tai MTX-hoito ei sovi hänelle) tai yhdessä MTX:n kanssa.

Avtozma on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa 2-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten aktiivisen polyartriitin hoitoon (pJIA; reumatekijä positiivinen tai negatiivinen ja laajentunut oligoartriitti), kun aikaisempi hoito MTX:lla ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta. Avtozmaa voidaan antaa monoterapiana, jos potilas ei siedä MTX:a tai jos jatkuva MTX-hoito ei sovi hänelle.

Avtozma on tarkoitettu aikuisille sekä 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille pediatriisille potilaille kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) ilmentävien T-solujen aikaansaaman vaikea-asteisen tai hengenvaarallisen sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon.

Avtozma on tarkoitettu koronavirustaudin 2019 (COVID-19) hoitoon aikuisille, jotka saavat systeemistä kortikosteroidihoitoa ja jotka tarvitsevat lisähappea tai hengityskonehoitoa.

Avtozma on tarkoitettu 1-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito tulehduskipulääkkeillä ja systeemisillä kortikosteroideilla ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta. Avtozmaa voidaan antaa monoterapiana (jos potilas ei siedä MTX:a tai MTX-hoito ei sovi hänelle) tai yhdessä MTX:n kanssa.

Avtozma on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa 2-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten aktiivisen polyartriitin hoitoon (pJIA; reumatekijä positiivinen tai negatiivinen ja laajentunut oligoartriitti), kun aikaisempi hoito MTX:lla ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta. Avtozma voidaan antaa monoterapiana, jos potilas ei siedä MTX:a tai jos hoitoa MTX:lla ei voi jatkaa.

Avtozma on tarkoitettu aikuispotilaille jättisoluarteriitin hoitoon.

Avtozma ihon alle annettava annosmuoto – esitöytetty kynä

Avtozma on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa:

- vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon aikuisille, joita ei aiemmin ole hoidettu MTX:lla
- aikuispotilaiden kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito yhdellä tai useammalla tautiprosessia hidastavalla reumalääkkeellä (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) tai tuumorinekroositekijän (TNF) estäjällä ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta tai potilas ei siedä niitä.

Avtozmaa voidaan antaa monoterapiana näille potilaille, jos he eivät siedä MTX:a tai, jos jatkuva MTX-hoito ei sovi heille.

Avtozman on röntgentutkimuksissa havaittu vähentävän nivelvaurioiden etenemistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä, kun sitä annetaan yhdessä MTX:n kanssa.

Avtozma on tarkoitettu 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito tulehduskipulääkkeillä ja systeemisillä kortikosteroideilla ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2). Avtozmaa voidaan antaa monoterapiana (jos potilas ei siedä MTX:a tai MTX-hoito ei sovi hänelle) tai yhdessä MTX:n kanssa.

Avtozma on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten aktiivisen polyartriitin hoitoon (pJIA; reumatekijä positiivinen tai negatiivinen ja laajentunut oligoartriitti), kun aikaisempi hoito MTX:lla ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta (ks. kohta 4.2). Avtozmaa voidaan antaa monoterapiana, jos potilas ei siedä MTX:a tai jos jatkuva MTX-hoito ei sovi hänelle.

Avtozma on tarkoitettu aikuispotilaille jättisoluarteriitin hoitoon.

Avtozma-valmisteeseen liittyvät tärkeät riskit

Tässä kohdassa kuvataan suositukset Avtozma-valmisteeseen liittyvien tärkeiden riskien minimoimiseksi tai ehkäisemiseksi potilailla, jotka sairastavat nivelreumaa, jättisoluarteriittia, lasten aktiivista polyartriittia, lasten aktiivista yleisoireista lastenreumaa tai CAR-T-soluhoidosta aiheutunutta vaikea-asteista tai hengenvaarallista sytokiinien vapautumisoireyhtymää. Lue valmisteyhteenvedo ennen Avtozma-valmisteen määräämistä, käyttöön saattamista tai antoa potilaalle.

Vakavat infektiot

Immunosuppressiivisia lääkkeitä, mukaan lukien tosilitsumabia, saaneilla potilailla on raportoitu vakavia ja joissain tapauksissa kuolemaan johtaneita infektiota. Avtozma-valmisteen anto pitää keskeyttää, jos potilaalle kehittyy vakava infektio, kunnes infektio on saatu hallintaan. Kerro potilaalle ja potilaan vanhemmille/hoitajille, että tosilitsumabi voi heikentää vastustuskykyä infektiota vastaan. Ohjeista potilasta ja hänen vanhempansa/hoitajaansa, että jos infektiin viittaavia oireita tai löydöksiä ilmaantuu, on **hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon**, jotta varmistetaan oireiden nopea arviointi ja asianmukainen hoito.

Avtozma-hoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla on aktiivisia infektiota. Avtozma voi vähentää akuutin infektiin oireita ja löydöksiä ja siten viivästyttää niiden diagnosointia. Vakavien infektioiden yhteydessä pitää ryhtyä nopeisiin ja asianmukaisiin toimenpiteisiin. Katso lisätietoja valmisteyhteenvedon kohdasta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Avtozmaa ei tule antaa COVID-19-potilaille, jos heillä on samanaikaisesti jokin muu vakava aktiivinen infektio. Terveystenhuollon ammattilaisten tulee noudattaa varovaisuutta harkitessaan Avtozman käyttöä potilaille, joilla on ollut toistuvia tai kroonisia infektiota tai perussairauksia (esim. divertikuliitti, diabetes ja interstitiaalinen keuhkosairaus), jotka voivat altistaa potilaita infektiolle.

Divertikuliitin komplikaatiot (mukaan lukien maha-suolikanavan perforaatio)

Kerro potilaalle ja potilaan vanhemmille/hoitajille, että joillakin Avtozma-hoitoa saaneilla potilailla on ollut vakavia mahan ja suoliston haittavaikutuksia. Ohjeista potilasta, että jos hänelle ilmaantuu oireita ja löydöksiä, kuten voimakasta pitkittävää vatsakipua, verenvuotoja ja/tai selittämättömiä suoliston toiminnan muutoksia sekä niihin liittyvää kuumetta, on **hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon**, jotta varmistetaan oireiden nopea arviointi ja asianmukainen hoito.

Avtozman käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on aiemmin ollut suoliston haavaumia tai divertikuliitti, johon voi liittyä maha-suolikanavan perforaatio. Ks. lisätietoja kohdasta valmisteyhteenvedon kohdasta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä lasten aktiivista yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS) on vakava henkeä uhkaava tila, joka voi kehittyä yleisoireista lastenreumaa sairastaville potilaille.

Vaikka sitä koskevat alustavat diagnostiset kriteerit on julkaistu, yleisesti hyväksyttyjä varmoja diagnostisia kriteerejä ei tällä hetkellä ole.¹

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymän erotusdiagnoosi on laaja, mikä johtuu sairauteen liittyvistä vaihtelevista ja useita elimistön osia koskevista poikkeavuuksista, selkeimpien kliinisten piirteiden epäspesifisestä luonteesta, joita ovat mm. kuume, pernan ja maksan suurentuneisuus ja sytopenia.

Sen vuoksi nopea kliininen diagnosointi on usein vaikeaa. Makrofagiaktivaatio-oireyhtymän muita piirteitä ovat neurologiset poikkeavuudet ja laboratorioarvojen poikkeavuudet, kuten hypofibrinogenemia. On raportoitu, että makrofagiaktivaatio-oireyhtymää on hoidettu onnistuneesti siklosporiinilla ja glukokortikoideilla.^{1,2,3,4}

Tämän komplikaation vaikeusaste ja henkeä uhkaava luonne yhdessä yleisten nopeaan diagnosointiin liittyvien vaikeuksien kanssa edellyttävät yleistä lastenreumaa sairastavien potilaiden asianmukaista seurantaa ja huolellista hoitoa.

IL-6:n estyminen ja makrofagiaktivaatio-oireyhtymä

Jotkut tosilitsumabin antoon liittyvät laboratorioarvojen piirteet, jotka liittyvät IL-6:n estymiseen, ovat samankaltaisia kuin jotkut makrofagiaktivaatio-oireyhtymän diagnoosiin liittyvät laboratorioarvojen piirteet (kuten leukosyyttimäärän, neutrofilimäärän, trombosyyttimäärän, seerumin fibrinogeenipitoisuuden ja laskon pieneneminen, jotka kaikki ovat selkeimpiä tosilitsumabin annon jälkeisen viikon kuluessa). Ferritiinipitoisuus usein pienenee tosilitsumabin annon yhteydessä, mutta usein suurenee makrofagiaktivaatio-oireyhtymän yhteydessä. Siten se voi olla käyttökelpoinen laboratorioarvojen erotusparametri.^{1,3}

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymän tyypilliset kliiniset löydökset (keskushermoston toimintahäiriö, verenvuodot ja pernan ja maksan suurentuneisuus) ovat IL-6:n estymisen yhteydessä esiintyessään käyttökelpoisia makrofagiaktivaatio-oireyhtymän diagnoosia tehtäessä. Makrofagiaktivaatio-oireyhtymän diagnoosia tehtäessä kliinisen kokemuksen, potilaan kliinisen statuksen sekä laboratorionäytteiden ottamisajankohdan tosilitsumabin antoon nähdessä ohjata näiden laboratorioarvoja koskevien tietojen ja niiden mahdollisen merkityksen tulkintaa.

Tosilitsumabia ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa potilailla aktiivisen makrofagiaktivaatio-oireyhtymäepisodin aikana.

Hematologiset poikkeamat: Trombosytopenia ja mahdollinen verenvuotojen ja/ tai neutropenian riski

Neutrofiili- ja trombosyyttiarvon laskua on esiintynyt, kun tosilitsumabia on annettu 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa. Neutropenian riski voi olla suurentunut, jos potilasta on aikaisemmin hoidettu TNF-estäjällä. Vaikeaan neutropeniaan voi liittyä vakavien infektioiden kohonnut riski, vaikka tosilitsumabin kliinisissä tutkimuksissa ei ole tähän mennessä ilmennyt selvää yhteyttä alentuneiden neutrofiiliarvojen ja vakavien infektiotapausten välillä.

Jos potilas ei ole aiemmin saanut Avtozma-hoitoa, hoidon aloittamista ei suositella, jos potilaan absoluuttinen neutrofilimäärä (ANC) on alle $2 \times 10^9/l$. Avtozma-hoidon aloittamista on harkittava tarkoin, jos potilaan trombosyyttimäärä on pieni (eli trombosyyttimäärä on alle $100 \times 10^3/mikrol$). Jos potilaan absoluuttinen neutrofilimäärä pienenee tasolle $< 0,5 \times 10^9/l$ tai trombosyyttimäärä pienenee tasolle $< 50 \times 10^3/mikrol$, hoidon jatkamista ei suositella.

Seuranta:

- **Nivelreumaa ja jättisoluarteriittia sairastavilla potilailla** neutrofiilejä ja trombosyyttejä tulee seurata 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.
- **Lasten aktiivista yleisoireista lastenreumaa tai lasten aktiivista polyartriittia sairastavilla potilailla** neutrofiilejä ja trombosyyttejä tulee seurata toisen infuusion yhteydessä ja sen jälkeen tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Neutropeniaa ja trombosytopeniaa koskevat lisäsuositukset ovat valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Tiedot annosmuutoksista ja lisäseurannasta ovat valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 Annostus ja antotapa.

COVID-19-potilaille, joiden absoluuttinen neutrofilimäärä laskee tasolle $< 1 \times 10^9/l$ tai trombosyyttimäärä on $< 50 \times 10^3/mikrol$, hoidon antamista ei suositella. Neutrofiilien ja trombosyyttien määrää on seurattava nykyisten kliinisten käytäntöjen mukaisesti, ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2.

Maksatoksisuus

Ohimenevää tai jaksottaista lievää tai kohtalaista maksan aminotransferaasiarvojen nousua on raportoitu yleisesti tosilitsumabihoidon yhteydessä (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.8 Haittavaikutukset). Kohonneita arvoja havaittiin enemmän, kun tosilitsumabihoitoon yhdistettiin jokin mahdollisesti maksatoksinen lääke (esim. MTX). Muita maksan toimintakokeita, mukaan lukien bilirubiini, on harkittava kliinisen tarpeen mukaan.

Tosilitsumabihoitoa saaneilla potilailla on havaittu vakavia lääkkeestä aiheutuneita maksavaurioita, mukaan lukien akuutti maksan vajaatoiminta, hepatiitti ja ikterus (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.8 Haittavaikutukset). Vakava maksavaurio ilmeni kahdesta viikosta yli viiteen vuoteen tosilitsumabin käytön aloittamisesta. Maksansiirron vaativia maksan vajaatoimintatapauksia on raportoitu. Vakavien maksavaurioiden esiintyvyyden katsotaan olevan harvinaista.

Potilaita tulee neuvoa **ottamaan yhteyttä lääkäriin heti**, jos heille ilmaantuu maksavaurion oireita, kuten väsymystä, vatsakipua ja keltaisuutta.

Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa Avtozma-hoidon aloittamista potilaille, joiden kohonneet ALAT- tai ASAT-arvot ovat $> 1,5 \times$ viitevälin yläraja. Hoitoa ei suositella potilaille, joiden ALAT- tai ASAT-arvot hoidon alussa ovat $> 5 \times$ viitevälin yläraja.

Seuranta:

- **Nivelreumaa, jättisoluarteriittia, lasten aktiivista polyartriittia ja lasten aktiivista yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla** ALAT- ja ASAT-pitoisuutta pitää seurata ensimmäisten 6 kuukauden ajan 4–8 viikon välein ja sen jälkeen 12 viikon välein. Jos ASAT- tai ALAT-arvojen nousu on $> 3\text{--}5 \times$ viitevälin yläraja, Avtozma-hoito on keskeytettävä.
- Ks. suositellut transaminaasipitoisuuksiin perustuvat annosmuutokset, mukaan lukien Avtozma-hoidon lopettaminen, jäljempänä olevasta taulukosta tai valmisteyhteenvedon kohdasta 4.2.
- Muita maksantoimintakokeita, kuten bilirubiini, on harkittava kliinisen tarpeen mukaan.

COVID-19-infektion vuoksi sairaalahoidossa olevilla potilailla voi olla kohonneet ALAT- tai ASAT-arvot. Monielinähäiriö, johon liittyy maksan toiminnan häiriöitä, tunnistetaan vaikean COVID-19-taudin komplikaationa. Päätöstä tosilitsumabin antamisesta tehtäessä on punnittava COVID-19-hoidon mahdollisia hyötyjä ja akuutin tosilitsumabihoidon mahdollisia riskejä. COVID-19-potilaille, joiden ALAT- tai ASAT-arvot ovat koholla yli $10 \times$ viitevälin yläraja, tosilitsumabihoidon antoa ei suositella. COVID-19-potilaiden ALAT-/ASAT-arvoja on seurattava nykyisten kliinisten käytäntöjen mukaisesti.

Ks. lisätietoja valmisteyhteenvedon kohdista 4.2 Annostus ja antotapa, 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja 4.8 Haittavaikutukset.

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.

Annosmuutokset poikkeavien maksaentsyymipitoisuuksien vuoksi

Jäljempänä olevassa taulukossa mainitaan poikkeavien maksaentsyymipitoisuuksien perusteella tehtävät annosmuutokset..

ALAT- tai ASAT-laboratorioarvo	Toimenpide nivelreumaa tai jättisoluarteriittia sairastavilla potilailla, jotka saavat hoitoa esitäytetyillä kynillä tai ruiskuilla	Toimenpide nivelreumaa sairastavilla potilailla, jotka saavat hoitoa infuusioliuksella	Toimenpide potilailla, jotka sairastavat lasten aktiivista polyartriittia tai lasten aktiivista yleisoireista lastenreumaa
>1–3 x viitevälin yläraja (ULN)	Muuta samanaikaisesti annettavaa DMARD-annosta (nivelreuma) tai immuunivastetta muuntavan lääkeaineen annosta (jättisoluarteriitti), jos tarkoituksenmukaista. Jos arvon nousu on pitkäaikaista, vähennä Avtozma-annosta antoväliin kerran kahdessa viikossa tai keskeytä Avtozma-hoito, kunnes ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja ASAT (aspartaattiaminotransferaasi) -arvot ovat normalisoituneet. Aloita hoito uudelleen kerran viikossa tai kerran kahdessa viikossa annettavina injektioina, kliinisen tilan mukaan.	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Jos arvon nousu on pitkäaikaista, vähennä Avtozma-annosta 4 mg:aan/kg tai keskeytä Avtozma-hoito, kunnes ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja ASAT (aspartaattiaminotransferaasi) -arvot ovat normalisoituneet. Aloita uudelleen annoksella 4 mg/kg tai 8 mg/kg, kliinisen tilan mukaan.	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annosta, jos tarkoituksenmukaista. Jos arvon nousu on pitkäaikaista, keskeytä Avtozma-hoito, kunnes ALAT- ja ASAT-arvot ovat normalisoituneet.
>3–5 x viitevälin yläraja	Keskeytä Avtozma-hoito, kunnes arvot ovat alle 3 x viitevälin yläraja ja noudata ALAT-/ASAT-arvoja > 1–3 x viitevälin yläraja koskevia suosituksia. Jos arvot pysyvät pitkään tasolla yli 3 x viitevälin yläraja (varmistetaan toistetulla mittauksella), lopeta Avtozma-hoito.	Keskeytä Avtozma-hoito, kunnes arvot ovat alle 3 x viitevälin yläraja ja noudata arvoja > 1–3 x viitevälin yläraja koskevia suosituksia. Jos arvot pysyvät pitkään tasolla yli 3 x viitevälin yläraja, lopeta Avtozma-hoito.	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annosta, jos tarkoituksenmukaista. Keskeytä Avtozma-hoito, kunnes arvot ovat alle 3 x viitevälin yläraja ja noudata arvoja > 1–3 x viitevälin yläraja koskevia suosituksia.
>5 x viitevälin yläraja	Lopeta Avtozma-hoito.	Lopeta Avtozma-hoito.	Lopeta Avtozma-hoito. Päätöksen lasten aktiivista polyartriittia tai lasten aktiivista yleisoireista lastenreumaa sairastavien potilaiden Avtozma-hoidon lopettamisesta poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

Kohonneet veren rasva-arvot ja mahdollisten kardiovaskulaaristen/ serebrovaskulaaristen tapahtumien riski

Veren rasva-arvojen, kuten kokonaiskolesterolin, LDL- ja HDL-kolesterolin sekä triglyseridien, nousua havaittiin tosilitsumabilla hoidetuilla potilailla. Suurimmalla osalla potilaista aterogeeniset indeksit eivät lisääntyneet, ja kokonaiskolesterolin nousu vastasi hoitoon lipidejä vähentävillä aineilla.

Seuranta:

- Nivelreumaa, jättisoluarteriittia, yleisoireista lastenreumaa ja lasten aktiivista polyartriittia sairastavien potilaiden rasva-arvot on määritettävä 4–8 viikon kuluttua Avtozma-hoidon aloittamisen jälkeen.

Potilaita tulisi hoitaa hyperlipidemian paikallisten hoitosuosistusten mukaisesti. Ks. lisätietoja valmisteyhteenvedon kohdista 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja 4.8 Haittavaikutukset.

Maligniteetit

Nivelreumapotilailla on lisääntynyt pahanlaatuisten kasvainten riski. Immunomodulatoriset lääkkeet voivat suurentaa tätä riskiä. Terveystenhuollon ammattilaisten pitää olla tietoisia maligniteettien nopeiden ja asianmukaisten diagnosointitoimenpiteiden sekä hoidon tarpeesta.

Ks. lisätietoja valmisteyhteenvedon kohdista 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja 4.8 Haittavaikutukset.

Myeliinikato

Lääkäreiden tulisi kiinnittää erityistä huomiota oireisiin, jotka voivat viitata keskushermoston myeliinikadon puhkeamiseen. Terveystenhuollon ammattilaisten pitää olla tietoisia myeliinikadon nopeiden ja asianmukaisten diagnosointitoimenpiteiden sekä hoidon tarpeesta. Ks. lisätietoja valmisteyhteenvedon kohdasta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Infuusio-/injektioreaktiot

Avtozma-valmisteen antoon voi liittyä vakavia injektio-/infuusiokohdan reaktioita. Kuolemaan johtanutta anafylaksiaa on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeen tosilitsumabihoidon aikana. Injektio-/infuusioreaktioiden hoitosuositukset ovat Avtozma-valmisteen valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet sekä Avtozma-valmisteen annostusoppaassa.

Lasten aktiivista yleisoireista lastenreumaa ja lasten aktiivista polyartriittia sairastavien potilaiden hoidon keskeyttäminen (laskimoon annettava lääkemuoto ja esitäytetty ruisku)

Suosituks lasten aktiivista yleisoireista lastenreumaa ja lasten aktiivista polyartriittia sairastavien potilaiden hoidon keskeyttämisestä ovat valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 Annostus ja antotapa.

Annostus ja antotapa

Kaikkia käyttöaiheita ja valmistemuotoja (i.v. ja s.c.) koskevat ohjeet annoksen laskemiseen ovat Avtozma-annostusoppaassa sekä valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2.

Pediatriset potilaat

Avtozman ihon alle annettavan valmistemuodon turvallisuutta ja tehoa alle yksivuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Annosmuutosten pitää perustua vain potilaan painossa ajan mittaan tapahtuvaan pysyvään muutokseen.

Esitätettyä kynää ei tule käyttää alle 12-vuotiaiden lapsipotilaiden hoitoon, koska on olemassa riski lihakseen annettavasta injektioista ohuemman ihonalaisen kudosterroksen vuoksi.

Lasten aktiivista yleisoreista lastenreumaa sairastavat potilaat

Potilaiden painon on oltava vähintään 10 kg, jotta heille voidaan antaa Avtozma-hoitoa ihon alle.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Haittavaikutusten ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista Fimealle.

sivustolla www.fimea.fi tai

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea,
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

Avtozma on biologinen lääke, joten terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään haittavaikutuksesta raportoidessaan mainitsemaan lääkkeen kauppanimi ja eränumero.
Haittavaikutukset pyydetään ilmoittamaan myös Celltrion Healthcarelle sähköpostitse drugsafety_fi@celltrionhc.com tai puhelimitse 029 170 7755.

Yleiset suositukset

Ennen Avtozma-hoidon antamista kysy potilaalta tai potilaan vanhemmalta/huoltajalta:

- onko potilaalla infektio, saako hän hoitoa infektiin tai onko hänellä ollut toistuvia infektoita
- onko potilaalla jonkin infektion oireita, kuten kuumetta, yskää tai päänsärkyä tai onko hän huonovointinen
- onko potilaalla vyöruusu (herpes zoster) tai jokin muu ihoinfektio, johon liittyy avoimia haavaumia
- onko potilaalla ollut allergisia reaktioita aiempien lääkitysten, mukaan lukien tosiliitsumabihoidon, yhteydessä
- onko potilaalla diabetes tai jokin muu perussairaus, joka saattaa altistaa hänet infektoille
- onko potilaalla tuberkuloosi tai onko hän ollut lähikontaktissa henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi.
– Muita nivelreuman hoitoon käytettäviä biologisia lääkkeitä koskevien suositusten tavoin potilailta pitää seuloa piilevä tuberkuloosi ennen Avtozma-hoidon aloittamista. Potilaat, joilla on piilevä tuberkuloosi, pitää hoitaa tavanomaisilla mykobakteerilääkkeillä ennen Avtozma-hoidon aloittamista.
- käyttääkö potilas muita biologisia lääkkeitä nivelreuman hoitoon tai käyttääkö hän atorvastatiinia, kalsiumkanavan salpaajia, teofylliiniä, varfariinia, fenytoiinia, siklosporiinia, metyyliiprednisolonia, deksametasonia tai bentsodiatsepiineja
- onko potilaalla ollut tai onko hänellä parhaillaan virushepatiitti tai muu maksasairaus
- onko potilaalla ollut maha-suolikanavan haavaumia tai divertikuliitti
- onko potilas äskettäin saanut jonkin rokotuksen tai onko hän saamassa jonkin rokotuksen
- onko potilaalla syöpä, kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine ja kohonnut kolesterolipitoisuus, tai keskivaikeita tai vaikeita munuaistoiminnan häiriöitä
- onko potilaalla pitkittynyttä päänsärkyä.

Raskaus: Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana (ja vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen). Avtozmaa ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Imetys: Ei tiedetä, erittykö Avtozma äidinmaitoon ihmisillä. Harkittaessa imettämisen jatkamista tai keskeyttämistä tai Avtozma-hoidon jatkamista tai keskeyttämistä on otettava huomioon sekä imettämisestä koituva hyöty lapselle että Avtozma-hoidosta koituva hyöty äidille.

Lasten aktiivista yleisoreista lastenreumaa tai lasten aktiivista polyartriittia sairastavien potilaiden ja heidän vanhempinsa/ huoltajiensa on kysyttävä välittömästi lääkäriltä neuvoa havaitessaan tuberkuloosiin viittaavia oireita (esim. itsepintainen yskä, painon lasku, lievä lämmön nousu) tai minkä tahansa infektion ilmaantuessa Avtozma-hoidon aikana tai sen jälkeen.

