

Risicominimalisatiemateriaal betreffende tocilizumab voor voorschrijvers bij de behandeling van

- **Reumatoïde artritis (RA) (intraveneus of subcutaan)**
- **Reuscelarteritis (GCA) (subcutaan)**
- **Systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA) (intraveneus of subcutaan)**
- **Juveniele idiopathische polyartritis (pJIA) (intraveneus of subcutaan)**

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van tocilizumab te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Belangrijke risico's van tocilizumab zijn:

- Ernstige infecties
- Levertoxiciteit
- Gastro-intestinale perforaties, in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van diverticulitis of intestinale ulcera
- Het macrofaagactivatiesyndroom bij sJIA-patiënten.

Er is voor zorgverleners ook een stap-voor-stap doserings- en toedieningsinstructie-brochure met onder andere aanbevelingen voor aanpassing van de dosering of onderbreking van de behandeling bij laboratoriumafwijkingen.

Het informatiepakket voor patiënten (patiëntenwaarschuwingskaart en bijsluiter) moet door de behandelaar aan elke patiënt (of de ouders/voogden van de patiënt) worden gegeven.

Infecties

Ernstige en soms fatale infecties zijn gemeld bij patiënten die immunosuppressiva kregen, waaronder tocilizumab. Een behandeling met tocilizumab mag niet worden gestart bij patiënten met actieve infecties. Indien de patiënt een ernstige infectie ontwikkelt moet de behandeling met tocilizumab worden onderbroken totdat de infectie onder controle is. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de nodige voorzichtigheid betrachten wanneer wordt overwogen om tocilizumab te gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van terugkerende of chronische infecties of bij patiënten met onderliggende aandoeningen die predisponerend zijn voor infecties (bijv. diverticulitis, diabetes en interstitiële longziekte).

Oplettendheid voor tijdige detectie van ernstige infecties wordt aanbevolen bij patiënten die met immunosuppressiva zoals tocilizumab worden behandeld, omdat tekenen en symptomen van een acute ontsteking kunnen afnemen als gevolg van onderdrukking van de acutefase-reactie. Er moet rekening worden gehouden met de invloed van tocilizumab op C-reactieve proteïne (CRP), neutrofielen en tekenen en symptomen van infecties wanneer een patiënt wordt beoordeeld op een potentiële infectie.

Patiënten en ouders/voogden van sJIA- en pJIA-patiënten moeten worden geïnstrueerd om hun zorgverlener onmiddellijk te waarschuwen bij het optreden van symptomen die wijzen op het ontstaan van een infectie, zodat de patiënt verzekerd is van een snelle evaluatie en passende behandeling.

Levertoxiciteit

Vorbijgaande of intermitterende lichte en matige stijgingen van levertransaminasen zijn vaak gemeld bij behandeling met tocilizumab. Een toename in frequentie van deze stijgingen werd waargenomen wanneer een potentieel hepatotoxisch middel (bijv. MTX) in combinatie met tocilizumab werd gebruikt. Andere leverfunctietesten, waaronder bilirubine, moeten worden overwogen wanneer dit klinisch geïndiceerd is.

Ernstige geneesmiddel-geïnduceerde leverschade, waaronder acuut leverfalen, hepatitis en geelzucht, zijn waargenomen bij tocilizumab. Ernstige leverschade trad op tussen de 2 weken tot meer dan 5 jaar na het starten van tocilizumab. Gevallen van acuut leverfalen zijn gemeld waarbij een levertransplantatie nodig was.

Voorzichtigheid is geboden wanneer men overweegt de behandeling met tocilizumab te starten bij patiënten met verhoogde spiegels ALAT- of ASAT-spiegels van $> 1,5 \times \text{ULN}$. Bij patiënten met een ALAT of ASAT van $> 5 \times \text{ULN}$ op baseline wordt de behandeling niet aanbevolen.

Bij patiënten met RA, GCA, pJIA en sJIA moeten de ALAT/ASAT-waarden elke 4 tot 8 weken worden gecontroleerd tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling en daarna elke 12 weken.

De aanbevolen dosisaanpassingen, inclusief staken van de behandeling met tocilizumab op basis van levertransaminasenspiegels, staan in sectie 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken en staan beschreven in de stap-voor stap doserings- en toedieningsinstructie-brochure.

Bij een ALAT- of ASAT-stijging van $> 3-5 \times \text{ULN}$, die bevestigd is middels herhaald onderzoek, moet de behandeling met tocilizumab worden onderbroken.

Complicaties van diverticulitis

Gevallen van diverticulaire perforatie als complicatie van diverticulitis zijn soms gemeld bij patiënten behandeld met tocilizumab. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer tocilizumab wordt gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van intestinale ulcera of diverticulitis. Patiënten met symptomen die een mogelijke indicatie kunnen zijn voor gecompliceerde diverticulitis, zoals buikpijn, hemorragie en/of onverklaarbare verandering van de stoelgang met koorts, moeten direct worden geëvalueerd. Dit om een vroegtijdige identificatie van diverticulitis, die geassocieerd kan zijn met gastro-intestinale perforatie, te bewerkstelligen.

ADDITIONEEL VOOR sJIA:

Diagnose macrofaag activatie syndroom (MAS)

MAS is een ernstige levensbedreigende aandoening die zich bij sJIA-patiënten kan ontwikkelen.

De differentiële diagnose van MAS is breed, vanwege de variabele multi-systemische afwijkingen van de aandoening en de niet-specifieke aard van de meest prominente klinische kenmerken, waaronder koorts, hepatosplenomegalie en cytopenie. Daardoor is het vaak moeilijk om snel een klinische diagnose te stellen. Andere kenmerken van MAS zijn neurologische afwijkingen en laboratoriumafwijkingen waaronder hypofibrinogenemie.

Er is succesvolle behandeling van MAS gemeld met ciclosporine en glucocorticoiden.

De ernst en levensbedreigende aard van deze complicatie samen met de veelvuldige moeilijkheden bij het stellen van een snelle diagnose, maken passende bewaking en zorgvuldige begeleiding van patiënten met actieve sJIA nodig.

IL-6-remming en MAS

Sommige laboratoriumkenmerken geassocieerd met de toediening van tocilizumab zijn gerelateerd aan IL-6-remming en lijken op sommige van de laboratoriumkenmerken geassocieerd met de diagnose van MAS (zoals een daling van het aantal leukocyten, aantal neutrofielen, aantal bloedplaatjes, serumfibrinogeen en erythrocytenbezinkingssnelheid). Dit treedt voornamelijk op binnen een week na de toediening van tocilizumab. Het gehalte ferritine neemt vaak af bij toediening van tocilizumab, maar neemt vaak toe bij MAS en kan daarom een nuttige differentiële laboratoriumparameter zijn.

Als bovengenoemde laboratoriumkenmerken aanwezig zijn, dan zijn kenmerkende klinische bevindingen van MAS (disfunctie van het centraal zenuwstelsel, hemorragie en hepatosplenomegalie) nuttig bij het vaststellen van de diagnose MAS in het geval van IL-6-remming. De interpretatie van deze laboratoriumgegevens en hun mogelijke belang bij het stellen van de diagnose MAS moeten worden geleid door klinische ervaring en de klinische status van de patiënt, samen met de timing van de laboratoriummonsters in relatie tot de toediening van tocilizumab. Bij klinisch onderzoek is tocilizumab niet onderzocht bij patiënten met een episode van actieve MAS.

EXTRA MATERIAAL OPVRAGEN

U kunt extra materiaal opvragen via de Regulatory Affairs afdeling van Fresenius Kabi via bene.ra@fresenius-kabi.com.

Aanvullende informatie betreffende tocilizumab is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

MELD BIJWERKINGEN BIJ HET NEDERLANDS BIJWERKINGENCENTRUM LAREB

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Voor het melden van bijwerkingen en/of medische informatie kunt u ook contact opnemen met de Vigilantieafdeling van Fresenius Kabi via bene.vig@fresenius-kabi.com of 0032 3 880 73 00.