

Knjižica za zdravstvene radnike vezano uz sigurnost primjene lijeka RoActemra (tocilizumab)

Ova knjižica predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka RoActemra (tocilizumab) u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

Verzija 5; veljača, 2019

Knjižica za zdravstvene radnike mora se čitati zajedno sa Sažetkom opisa svojstava lijeka RoActemra (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova) i Vodičem za doziranje lijeka RoActemra koji dolazi s ovim materijalom (koji je dostupan na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika), jer sadrži važne informacije o lijeku RoActemra, uključujući upute za primjenu.

Edukacijski materijal se odnosi na primjenu lijeka u slijedećim indikacijama:

- reumatoidni artritis [intravenska ili supkutana primjena]
- arteritis divovskih stanica [supkutana primjena]
- poliartrikularni juvenilni idiopatski artritis (koji se zove i juvenilni idiopatski poliartritis) [intravenska ili supkutana primjena]
- sistemski juvenilni idiopatski artritis [intravenska ili supkutana primjena]
- težak ili po život opasan sindrom otpuštanja citokina izazvan T-stanicama s kimeričnim antigenskim receptorima (engl. *chimeric antigen receptor*, CAR) [intravenska primjena]

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMALIZACIJU

1. SVRHA

Ovi materijali opisuju preporuke za minimiziranje ili sprječavanje važnih rizika povezanih s primjenom lijeka RoActemra u bolesnika s reumatoidnim artritismom, artritismom divovskih stanica, poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom, sistemskim juvenilnim idiopatskim artritismom i teškim ili po život opasnim sindromom otpuštanja citokina izazvanim T-stanicama s kimeričnim antigenskim receptorima (CAR) [intravenska primjena].

Prije propisivanja, pripreme ili primjene lijeka RoActemra pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka.

2. OZBILJNE INFEKCIJE

U bolesnika koji su primali imunosupresivne lijekove, uključujući lijek RoActemra, prijavljene su ozbiljne infekcije, koje su ponekad imale smrtni ishod. Upozorite bolesnike i roditelje/skrbnike da RoActemra može smanjiti bolesnikovu otpornost na infekcije. Uputite bolesnika i njegove roditelje/skrbnike da **odmah potraže liječničku pomoć** ako se pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na infekciju, kako bi se omogućila brza ocjena i odgovarajuće liječenje.

Liječenje lijekom RoActemra ne smije se započinjati u bolesnika s aktivnom infekcijom ili u kojih se sumnja na infekciju. RoActemra može umanjiti znakove i simptome akutne infekcije te tako odgoditi postavljanje dijagnoze. Za zbrinjavanje ozbiljnih infekcija potrebno je pravovremeno primijeniti odgovarajuće mjere. Za više informacija pogledajte dio 'Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi' (dio 4.4 Sažetka opisa svojstava lijeka).

3. REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI

Upozorite bolesnika i njegove roditelje/skrbnike da su kod primjene intravenske i supkutane formulacije lijeka RoActemra prijavljene ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju. Takve reakcije mogu biti teže i potencijalno smrtonosne u bolesnika koji su imali alergijske reakcije tijekom prethodnog liječenja lijekom RoActemra, čak i ako su prije toga primili premedikaciju steroidima i antihistaminicima. Većina alergijskih reakcija javlja se tijekom infuzije/injekcije ili unutar 24 sata nakon primjene lijeka RoActemra, no alergijske se reakcije mogu pojaviti bilo kada.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi anafilaksije sa smrtnim ishodom tijekom liječenja intravenskom formulacijom lijeka RoActemra.

Uputite bolesnika i njegove roditelje/skrbnike da **odmah potraže liječničku pomoć** ako se pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na sistemsku alergijsku reakciju, kako bi se omogućila brza ocjena i odgovarajuće liječenje.

Tijekom intravenske infuzije lijeka RoActemra pažljivo nadzirite bolesnika zbog moguće pojave znakova i simptoma preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju.

Ako nastupi anafilaktička reakcija ili neka druga ozbiljna reakcija preosjetljivosti, treba odmah prekinuti primjenu intravenske ili supkutane formulacije lijeka RoActemra, započeti odgovarajuće liječenje i trajno obustaviti liječenje lijekom RoActemra.

Treba ocijeniti je li za bolesnike i/ili roditelje/skrbnike bolesnika s reumatoidnim artritismom (RA), poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom (pJIA), arteritisom divovskih stanica (GCA) i sistemskim juvenilnim idiopatskim artritismom (sJIA) prikladna supkutana primjena lijeka RoActemra kod kuće. Bolesnike ili roditelje/skrbnike bolesnika s RA, pJIA, GCA i sJIA koji samostalno primjenjuju lijek RoActemra **treba uputiti** da u slučaju pojave simptoma koji ukazuju na alergijsku reakciju nakon primjene lijeka RoActemra **odmah potraže liječničku pomoć** i da **ne** primjenjuju sljedeću dozu sve dok o simptomima ne obavijeste svog liječnika i dok im on ne kaže da mogu uzeti sljedeću dozu.

4. KOMPLIKACIJE DIVERTIKULITISA (UKLJUČUJUĆI PERFORACIJU U PROBAVNOM SUSTAVU)

Upozorite bolesnika i njegove roditelje/skrbnike da su se u nekih bolesnika liječenih lijekom RoActemra pojavile ozbiljne trbušne i crijevne nuspojave. **Uputite** bolesnike i roditelje/skrbnike bolesnika da **odmah potraže liječničku pomoć** ako se pojave znakovi

ili simptomi kao što su jaka i dugotrajna bol u abdomenu, krvarenje i/ili neobjašnjive promjene u obrascu pražnjenja crijeva praćene vrućicom, kako bi se bolesnika odmah pregledalo i uvelo odgovarajuće liječenje.

RoActemra se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju crijevne ulceracije ili divertikulitis potencijalno povezane s gastrointestinalnom perforacijom. Za više informacija pogledajte dio 'Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi' (dio 4.4 Sažetka opisa svojstava lijeka).

5. DIJAGNOZA MAS-a KOD SJIA

Sindrom aktivacije makrofaga (engl. *macrophage activation syndrome*, MAS) ozbiljan je i po život opasan poremećaj koji se može razviti u bolesnika sa SJIA.

Trenutno nema univerzalno prihvaćenih, definitivnih dijagnostičkih kriterija, ali objavljeni su preliminarni kriteriji.¹

Diferencijalna dijagnoza MAS-a je opsežna jer on uzrokuje promjenjive i višesistemske poremećaje, a njegove najistaknutije kliničke značajke – vrućica, hepatosplenomegalija i citopenija – nisu specifične. Stoga je često teško brzo postaviti kliničku dijagnozu. Druge značajke MAS-a uključuju neurološke poremećaje i odstupanja u laboratorijskim vrijednostima, kao što je hipofibrinogenemija. Primijećeno je da se MAS uspješno liječi ciklosporinom i glukokortikoidima.

S obzirom na težinu ove po život opasne komplikacije i često otežanog brzog postavljanja dijagnoze, potrebno je pažljivo nadzirati i primjereno liječiti bolesnike s aktivnim SJIA.

5.1 INHIBICIJA IL-6 I MAS

Neke od laboratorijskih značajki povezanih s primjenom lijeka RoActemra koje se odnose na inhibiciju bjelančevine IL-6 slične su nekim laboratorijskim značajkama povezanim s dijagnozom MAS-a (poput, primjerice, smanjenja broja leukocita, neutrofila i trombocita te smanjenja fibrinogena u serumu i stope sedimentacije eritrocita; svi se ti znakovi najčešće pojavljuju unutar tjedan dana nakon primjene lijeka RoActemra). Razine željeza često se smanjuju tijekom primjene lijeka RoActemra, ali se povećavaju ako se razvije MAS te stoga mogu poslužiti kao koristan diferencijalni laboratorijski parametar.

Ako su prisutni karakteristični klinički nalazi MAS-a (disfunkcija središnjeg živčanog sustava, krvarenje i hepatosplenomegalija), oni su korisni za postavljanje dijagnoze MAS-a u kontekstu inhibicije bjelančevine IL-6. Laboratorijske podatke i njihovu potencijalnu važnost za dijagnosticiranje MAS-a potrebno je tumačiti u skladu s kliničkim iskustvom i kliničkim statusom bolesnika, a u obzir treba uzeti i vrijeme prikupljanja laboratorijskih uzoraka u odnosu na primjenu lijeka RoActemra.

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

U kliničkim se ispitivanjima RoActemra nije ispitivala u bolesnika tijekom epizode aktivnog MAS-a.

6. HEMATOLOŠKI POREMEĆAJI: TROMBOCITOPENIJA I POTENCIJALAN RIZIK OD KRVARENJA I/ILI NEUTROPENIJE

Zabilježeno je smanjenje broja neutrofila i trombocita nakon liječenja lijekom RoActemra 8 mg/kg u kombinaciji s MTX-om. Može postojati povećan rizik od neutropenije u bolesnika koji su prije bili liječeni antagonistom TNF-a. Teška neutropenija može biti povezana s povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija, iako u dosadašnjim kliničkim ispitivanjima lijeka RoActemra nije utvrđena jasna povezanost između smanjenja broja neutrofila i pojave ozbiljnih infekcija.

Ne preporučuje se uvođenje lijeka bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni lijekom RoActemra, a imaju ABN manji od $2 \times 10^9/l$. Potreban je oprez kad se razmatra uvođenje lijeka RoActemra u bolesnika s niskim brojem trombocita (tj. brojem trombocita manjim od $100 \times 10^3/\mu l$). U bolesnika u kojih ABN padne na $< 0,5 \times 10^9/l$ ili broj trombocita na $< 50 \times 10^3/\mu l$ ne preporučuje se nastavak liječenja.

Praćenje:

- U bolesnika s RA i GCA broj neutrofila i trombocita treba pratiti tijekom 4 – 8 tjedana nakon početka liječenja te nakon toga u skladu sa standardnom kliničkom praksom.
- U bolesnika sa sJIA i pJIA broj neutrofila i trombocita treba pratiti prilikom primjene druge infuzije, a nakon toga u skladu s dobrom kliničkom praksom.

Dodatne preporuke za neutropeniju i trombocitopeniju možete pronaći u Sažetku opisa svojstava lijeka, u dijelu 4.4 'Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi'.

Informacije o prilagođavanju doze i dodatnom praćenju možete pronaći u Sažetku opisa svojstava lijeka, u dijelu 4.2 'Doziranje i način primjene'.

7. POVIŠENE VRIJEDNOSTI JETRENIH ENZIMA I BILIRUBINA I POTENCIJALAN RIZIK OD HEPATOTOKSIČNOSTI

Kod liječenja lijekom RoActemra često su prijavljena prolazna ili povremena blaga i umjerena povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza, ali bez oštećenja jetre. Povećana učestalost takvih povišenja primijećena je kad su se u kombinaciji s lijekom RoActemra primjenjivali potencijalno hepatotoksični lijekovi (npr. MTX).

Potreban je oprez kad se razmatra liječenje lijekom RoActemra u bolesnika s povišenim vrijednostima alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) $> 1,5$ x iznad gornje granice normale (GGN). Ne preporučuje se liječenje u bolesnika s početnim vrijednostima ALT-a ili AST-a > 5 x GGN.

Praćenje:

- U bolesnika s RA i GCA razine ALT-a i AST-a moraju se određivati svakih 4 - 8 tjedana tijekom prvih 6 mjeseci liječenja te svakih 12 tjedana nakon toga. U slučaju povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a > 3 – 5 x GGN liječenje lijekom RoActemra treba privremeno prekinuti.
- U bolesnika s pJIA i sJIA (i kod supkutane i kod intravenske primjene), razine ALT-a i AST-a treba pratiti prilikom primjene druge infuzije, a nakon toga u skladu s dobrom kliničkom praksom.
- Kada je to klinički indicirano, treba razmisliti i o provođenju drugih testova jetrene funkcije, uključujući bilirubin.

Za više informacija pogledajte dio 4.2 'Doziranje i način primjene', dio 4.4 'Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi' i dio 4.8 'Nuspojave' u Sažetku opisa svojstava lijeka.

8. POVIŠENE VRIJEDNOSTI LIPIDA I POTENCIJALAN RIZIK OD KARDIOVASKULARNIH/CEREBROVASKULARNIH DOGAĐAJA

U bolesnika liječenih lijekom RoActemra opažene su povišene vrijednosti lipida, uključujući ukupan kolesterol, lipoproteine niske gustoće (LDL), lipoproteine visoke gustoće (HDL) i trigliceride.

Praćenje:

- Vrijednosti lipida moraju se odrediti 4 – 8 tjedana nakon početka liječenja lijekom RoActemra.

Bolesnike treba liječiti u skladu s lokalnim kliničkim smjernicama za liječenje hiperlipidemije. Za više informacija pogledajte dio 4.4 'Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi' i dio 4.8 'Nuspojave' u Sažetku opisa svojstava lijeka.

9. MALIGNNE BOLESTI

Imunomodulacijski lijekovi mogu povećati rizik od nastanka maligne bolesti. Zdravstveni radnici moraju biti upoznati s potrebom pravovremene primjene odgovarajućih mjera za dijagnosticiranje i liječenje malignih bolesti.

Za više informacija pogledajte dio 4.4 'Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi' i dio 4.8 'Nuspojave' u Sažetku opisa svojstava lijeka.

10. DEMIJELINIZIRAJUĆI POREMEĆAJI

Liječnici moraju posebno paziti na simptome koji bi mogli ukazivati na pojavu demijelinizirajućih poremećaja središnjeg živčanog sustava. Zdravstveni radnici moraju biti upoznati s potrebom pravovremene primjene odgovarajućih mjera za dijagnosticiranje i

liječenje demijelinizirajućih poremećaja. Za više informacija pogledajte dio 4.4 'Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi' u Sažetku opisa svojstava lijeka.

11. REAKCIJE NA INFUZIJU/INJEKCIJU

Kod primjene lijeka RoActemra mogu se javiti ozbiljne reakcije na mjestu primjene injekcije/infuzije. Preporuke za zbrinjavanje reakcija na infuziju/injekciju možete pronaći u dijelu 4.4 'Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi' u Sažetku opisa svojstava lijeka, kao i u Vodiču za doziranje lijeka RoActemra.

12. PRIVREMENI PREKID PRIMJENE KOD SJIA I PJIA

Preporuke za privremeni prekid primjene u bolesnika sa sJIA i pJIA možete pronaći u dijelu 4.2 'Doziranje i način primjene' u Sažetku opisa svojstava lijeka.

13. DOZA I PRIMJENA

Izračune doze za sve indikacije i formulacije (intravensku i supkutanu) možete pronaći u Vodiču za doziranje lijeka RoActemra i dijelu 4.2 Sažetka opisa svojstava lijeka.

14. OPĆE PREPORUKE

Prije primjene lijeka RoActemra, pitajte bolesnika ili njegove roditelje/skrbnike sljedeće:

- Ima li bolesnik infekciju, liječi li se zbog infekcije te ima li rekurentne infekcije u anamnezi?
- Pokazuje li bolesnik znakove infekcije, poput vrućice, kašlja ili glavobolje, ili se osjeća loše?
- Ima li bolesnik herpes zoster ili neku drugu kožnu infekciju s otvorenim ranama?
- Je li bolesnik ikada imao alergijsku reakciju na prethodne lijekove, uključujući lijek RoActemra?
- Ima li bolesnik šećernu bolest ili neku drugu osnovnu bolest koja može pogodovati nastanku infekcija?
- Ima li bolesnik tuberkulozu (TBC) ili je bio u bliskom kontaktu s nekim tko je imao TBC?
 - Kao što se inače preporučuje kod biološke terapije za reumatoidni artritis, u bolesnika treba provesti probir na latentni TBC prije početka liječenja lijekom RoActemra. Bolesnike s latentnim TBC-om treba liječiti standardnim antimikobakterijskim lijekovima prije nego što se započne s primjenom lijeka RoActemra.
- Uzima li bolesnik druge biološke lijekove za liječenje RA ili prima atorvastatin, blokatore kalcijevih kanala, teofilin, varfarin, fenitoin, ciklosporin, metilprednizolon, deksametazon ili benzodiazepine?
- Je li bolesnik ikada imao ili trenutno ima virusni hepatitis ili neku drugu bolest jetre?

- Ima li bolesnik ulceracije u probavnom sustavu ili divertikulitis u anamnezi?
- Je li bolesnik nedavno primio cjepivo ili treba primiti cjepivo?
- Ima li bolesnik rak, faktore kardiovaskularnog rizika, poput povišenoga krvnog tlaka i povišenih vrijednosti kolesterola, ili umjerene do teške tegobe s bubrežnom funkcijom?
- Ima li bolesnik konstantne glavobolje?

Trudnoća: Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom (i do 3 mjeseca po završetku) liječenja. RoActemra se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije neophodno.

Dojenje: Nije poznato izlučuje li se RoActemra u majčino mlijeko. Odluku o nastavku ili prekidu dojenja odnosno nastavku ili prekidu liječenja lijekom RoActemra treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom RoActemra za ženu.

Dodatne primjerke edukacijskih materijala možete preuzeti na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.halmed.hr u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika) ili se obratite: Roche d.o.o., Ulica grada Vukovara 269a, 10000 Zagreb, tel. 01 4722 333, email: croatia.drugsafety@roche.com.

Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

