

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 <https://cinmed.me/registar-humanih-lijekova/>).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Instituta za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

Knjižica za zdravstvene radnike mora se čitati zajedno sa Sažetkom opisa svojstava lijeka RoActemra i Vodičem za doziranje lijeka RoActemra koji dolazi s ovim materijalom, 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]
- poliartikularni 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]
- RoActemra je indicirana za liječenje koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) u odraslih bolesnika koji primaju sistemske kortikosteroide i kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom ili mehanička ventilacija.

Za dodatne kopije edukacijskih materijala molimo Vas kontaktirajte Hoffmann – La Roche Ltd, Cetinjska 11, 81000 Podgorica, tel +382-20-241-823, email: montenegro.drugsafety@roche.com.

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, arteritismom divovskih stanica, poliartikularnim 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 imunosupresijske 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. 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).

4. 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

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

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.

4.1 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.

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

5. 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'.

6. HEPATOTOKSIČNOST

Kod liječenja lijekom RoActemra često su prijavljena prolazna ili povremena blaga i umjerena povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza (vidjeti dio 4.8 Sažetka opisa svojstava lijeka). Povećana učestalost takvih povišenja primijećena je kad su se u kombinaciji s lijekom RoActemra primjenjivali potencijalno hepatotoksični lijekovi (npr. MTX). Kada je to klinički indicirano, treba razmisliti i o provođenju drugih testova jetrene funkcije, uključujući određivanje vrijednosti bilirubina.

Kod liječenja lijekom RoActemra opaženi su ozbiljni slučajevi oštećenja jetre uzrokovanog lijekom, uključujući akutno zatajenje jetre, hepatitis i žuticu (vidjeti dio 4.8 Sažetka opisa svojstava lijeka). Ozbiljno oštećenje jetre nastupilo je u razdoblju od 2 tjedna do više od 5 godina nakon početka liječenja lijekom RoActemra. Prijavljeni su i slučajevi zatajenja jetre koji su zahtijevali presađivanje jetre.

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, GCA, pJIA i sJIA razine ALT-a/AST-a moraju se određivati svakih 4 - 8 tjedana tijekom prvih 6 mjeseci liječenja te svakih 12 tjedana nakon toga.
- Za preporučene prilagodbe doze, uključujući prekid liječenja lijekom RoActemra, na temelju vrijednosti transaminaza pogledajte dio 4.2 Sažetka opisa svojstava lijeka.
- U slučaju povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a > 3 – 5 x GGN, koje je potvrđeno ponovljenim testiranjem, liječenje lijekom RoActemra treba privremeno prekinuti.

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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

Pedijatrijski bolesnici

- Sigurnost i djelotvornost formulacije lijeka RoActemra za supkutanu primjenu u djece od rođenja do manje od 1 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.
- Doza se smije mijenjati samo sukladno trajnoj promjeni tjelesne težine bolesnika tijekom vremena.

Bolesnici sa sJIA

Bolesnici moraju težiti najmanje 10 kg kad primaju lijek RoActemra za supkutanu primjenu.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

13. 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.

Bolesnike i roditelje/njegovatelje bolesnika sa sJIA ili pJIA treba uputiti da se jave liječniku ako se tijekom ili nakon liječenja lijekom RoActemra pojave znakovi/simptomi koji bi mogli ukazivati na tuberkulozu (npr. uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, subfebrilnost).

Poziv na prijavljivanje neželjenih dejstava lijeka:

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijavite Odjeljenju za farmakovigilancu CInMED, popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija na lijekove, koji možete naći na www.cinmed.me i poslati na jedan od sljedećih načina:

Poštom na adresu:

Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore
Bulevar Ivana Crnojevića 64A
81000 Podgorica
Tel: 020 310 280
Fax: 020 310 581

Elektronskom poštom: nezelenadejstva@cinmed.me

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i:

- putem IS zdravstvene zaštite (ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavljivanje neželjenih dejstava)
- pomoću aplikacije za online prijavu, kojoj se pristupa preko portala CInMED (<http://www.cinmed.me>).

Kada prijavljujete neželjena dejstva, molimo Vas da navedete što je moguće više podataka, uključujući informacije o istoriji bolesti, istovremeno primjenjivanim lijekovima, datumu ispoljavanja neželjenog dejstva i datumu primjene lijeka pod sumnjom.

Dodatno, sumnju na neželjeno dejstvo na lijek RoActemra možete prijaviti i kompaniji Hoffmann – La Roche Ltd, dio stranog društva Podgorica: poštom (Hoffmann – La Roche Ltd, Cetinjska 11, 81000 Podgorica), elektronskom poštom (montenegro.drugsafety@roche.com) ili telefaksom (020 241 873).

Dodatni primjerci materijala

U slučaju potrebe za dodatnim primjercima edukativnog materijala možete se obratiti nosiocu dozvole za lijek RoActemra, kompaniji Roche: montenegro.medinfo@roche.com.

