

# **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](http://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 7; listopad, 2020.*

Knjižica za zdravstvene radnike mora se čitati zajedno sa Sažetkom opisa svojstava lijeka RoActemra (dostupan na [www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova](http://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]

Dodatne kopije edukacijskih materijala možete preuzeti na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode ([www.halmed.hr](http://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](mailto:croatia.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, arteritisom 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 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. 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 artritisom (RA), poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom (pJIA), arteritisom divovskih stanica (GCA) i sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom (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.<sup>1</sup>

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 vezanim za dijagnozu 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

---

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

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.

## **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. 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.

## **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.

### 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.
- Napunjena brizgalica ne smije se koristiti za liječenje pedijatrijskih bolesnika mlađih od 12 godina jer postoji potencijalan rizik od intramuskularne injekcije zbog tanjeg sloja potkožnog tkiva.

### 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.

## **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.

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).

### **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](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

