

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

RoActemra® (tocilizumab) – ZÁSADY BEZPEČNÉHO PODÁVÁNÍ

Brožura pro zdravotnické pracovníky

Indikace:

- revmatoidní artritida (intravenózně nebo subkutánně)
- obrovskobuněčná arteriitida (subkutánně)
- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (označovaná také jako juvenilní idiopatická polyartritida) (intravenózně nebo subkutánně)
- systémová juvenilní idiopatická artritida (intravenózně nebo subkutánně)
- těžký nebo život ohrožující syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) vyvolaný léčbou CAR T lymfocyty (T lymfocyty upravené pomocí chimérického antigenního receptoru) u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 2 let (intravenózně).

Tato Brožura pro zdravotnické pracovníky je podmínkou registrace přípravku RoActemra® a obsahuje důležité bezpečnostní informace, které potřebujete znát před podáním přípravku a během léčby. Před podáním přípravku se rovněž seznámte se Souhrnem údajů o přípravku a s Příbalovou informací.

1. CÍL

Tyto materiály obsahují doporučení k minimalizaci či prevenci významných rizik přípravku RoActemra® pro pacienty s revmatoidní artritidou, obrovskobuněčnou artritidou, polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, systémovou juvenilní idiopatickou artritidou a těžkým nebo život ohrožujícím syndromem uvolnění cytokinů (CRS) vyvolaným léčbou (CAR) T lymfocyty (intravenózně).

2. ZÁVAŽNÉ INFEKCE

U pacientů léčených imunosupresivou včetně přípravku RoActemra® byly hlášeny závažné, někdy fatální infekce. Poučte pacienty a jejich rodiče / zákonné zástupce, že přípravek může snížit odolnost pacienta vůči infekcím. Poučte pacienty a jejich rodiče / zákonné zástupce, aby vyhledali **okamžitou lékařskou pomoc**, pokud zaznamenají projevy či příznaky infekce, aby bylo možné zajistit rychlou diagnostiku a léčbu.

Léčba přípravkem RoActemra® nesmí být zahájena u pacientů s aktivní nebo suspektní infekcí. Přípravek může potlačovat projevy a příznaky akutní infekce, a tím oddalovat diagnózu. Musí být přijata včasná a odpovídající opatření k řešení závažných infekcí. Další informace naleznete v bodě Zvláštní upozornění a opatření pro použití (bod 4.4 SPC).

3. HYPERSENZITIVNÍ REAKCE

Informujte pacienta a jeho rodiče / zákonné zástupce, že v souvislosti s přípravkem RoActemra® IV a SC byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaxe. Tyto reakce mohou být závažnější a potenciálně končit úmrtím u pacientů, u nichž se objevily alergické reakce v průběhu předchozí léčby tímto přípravkem, přestože jim byla podána premedikace se steroidy a antihistaminiky. Většina alergických reakcí nastane během infuze / injekce nebo během 24 hodin po podání přípravku, alergická reakce se ale může objevit kdykoliv.

Po udělení registrace byla během intravenózní léčby přípravkem RoActemra® hlášena fatální anafylaktická reakce.

Poučte pacienty a jejich rodiče / zákonné zástupce, aby vyhledali **okamžitou lékařskou pomoc**, pokud zaznamenají projevy či příznaky systémové alergické reakce, aby bylo možné zajistit rychlou diagnostiku a léčbu.

Během intravenózní infuze přípravku RoActemra® pečlivě sledujte u pacienta případný výskyt jakýchkoliv projevů a příznaků precitlivělosti včetně anafylaxe. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná reakce precitlivělosti, musí se podávání přípravku okamžitě přerušit, zahájit odpovídající léčba a trvale ukončit léčba přípravkem RoActemra®.

Je nutné posoudit vhodnost a schopnosti pacienta a/nebo rodičů / zákonných zástupců pacienta s RA, pJIA, GCA a sJIA pro subkutánní použití přípravku v domácím prostředí.

Poučte pacienty nebo rodiče / zákonné zástupce pacientů s RA, pJIA, GCA a SJIA, kteří si přípravek RoActemra® aplikují sami, aby provedli následující, znamenající-li po aplikaci některý z příznaků systémové alergické reakce:

- **vyhledali okamžitou lékařskou pomoc,**
- **neaplikovali** další dávku bez porady s lékařem,
- další dávku aplikovali pouze se svolením lékaře.

4. KOMPLIKACE DIVERTIKULITIDY (VČETNĚ GASTROINTESTINÁLNÍ PERFORACE)

Poučte pacienty a jejich rodiče / zákonné zástupce, že se u některých pacientů léčených přípravkem RoActemra® vyskytly závažné nežádoucí žaludeční a střevní účinky. **Poučte** pacienty a jejich rodiče / zákonné zástupce, aby **vyhledali okamžitou lékařskou pomoc** v případě závažných projevů či příznaků, přetrvávající bolesti břicha, krvácení a/nebo změně vyměšování nejasného původu s horečkou, aby bylo možné zajistit rychlou diagnostiku a léčbu.

Přípravek má být používán s opatrností u pacientů s anamnézou intestinální ulcerace nebo divertikulitidy, která může být spojena s gastrointestinální perforací. Další informace naleznete v bodě Zvláštní upozornění a opatření pro použití (bod 4.4 SPC).

5. DIAGNÓZA MAS U PACIENTŮ SE SJIA

Syndrom aktivace makrofágů (MAS) je závažné, život ohrožující onemocnění, které se může vyskytnout u pacientů se SJIA.

V současnosti neexistují žádná obecně uznávaná konečná diagnostická kritéria, avšak byla publikována kritéria předběžná.¹

Diferenciální diagnóza MAS je obtížná vzhledem k proměnlivosti a multisystémovému charakteru syndromu a nespecifické povaze většiny hlavních klinických rysů včetně horečky, hepatosplenomegalie a cytopenie. Z tohoto důvodu není snadné rychle stanovit správnou diagnózu. K dalším rysům MAS patří neurologické a laboratorní abnormality, např. hypofibrinogemie. Byla popsána úspěšná léčba MAS pomocí cyklosporinu a glukokortikoidů.

Závažnost a míra ohrožení života touto komplikací vyžadují u pacientů s aktivní SJIA bedlivé sledování a zvýšenou opatrnost.

5.1 INHIBICE IL-6 A MAS

Některé laboratorní odchylky spojené s podáváním přípravku RoActemra® a inhibicí IL-6 jsou podobné laboratorním odchylkám svědčícím pro MAS (například snížení počtu leukocytů, počtu neutrofilů, počtu krevních destiček, hladiny fibrinogenu v séru a rychlosti sedimentace erytrocytů, ke kterému dochází především v týdnu po podání

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

přípravku). Po podání přípravku se také často snižuje koncentrace feritinu, která se ale při MAS často zvyšuje, a proto může představovat užitečný diferenciální laboratorní parametr.

Při stanovení diagnózy MAS v kontextu inhibice IL-6 jsou užitečné charakteristické klinické nálezy MAS (porucha funkce centrálního nervového systému, krvácení a hepatosplenomegalie), jsou-li ovšem přítomny. Pro správnou interpretaci laboratorních výsledků při stanovení diagnózy MAS je rozhodující klinická zkušenost a klinický stav pacienta z doby mezi podáním přípravku a odběrem laboratorních vzorků.

V klinických studiích u pacientů s epizodou aktivního MAS nebyl přípravek RoActemra® zkoumán.

6. HEMATOLOGICKÉ ODCHYLKY: TROMBOCYTOPENIE A POTENCIÁLNÍ RIZIKO KRVÁCENÍ A/NEBO NEUTROPENIE

Při léčbě přípravkem RoActemra® 8 mg/kg k intravenóznímu podání v kombinaci s MTX byl pozorován pokles počtu neutrofilů a krevních destiček. U pacientů, kteří byli předtím léčeni antagonistou TNF, může existovat zvýšené riziko neutropenie. Těžká neutropenie může být spojena se zvýšeným rizikem závažných infekcí, ačkoliv zřejmá spojitost mezi snížením počtu neutrofilů a výskytem závažných infekcí nebyla doposud v klinických studiích s přípravkem RoActemra® zjištěna.

U pacientů, kteří nebyli dosud léčeni přípravkem RoActemra® a u nichž je absolutní počet neutrofilů (ANC) nižší než $2 \times 10^9/l$, se zahájení léčby nedoporučuje. Pokud je zvažováno zahájení léčby přípravkem u pacientů s nízkým počtem krevních destiček (tj. počet destiček nižší než $100 \times 10^3/\mu l$), má jim být věnována zvláštní pozornost. U pacientů, u kterých je $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ nebo počet krevních destiček $< 50 \times 10^3/\mu l$, se nedoporučuje pokračovat v léčbě.

Monitorování:

- Počet neutrofilů a krevních destiček u pacientů s RA a GCA má být monitorován po dobu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a poté podle správné klinické praxe.
- Počet neutrofilů a krevních destiček u pacientů se sJIA a pJIA má být monitorován v době druhé infuze a poté podle správné klinické praxe.

Další doporučení týkající se neutropenie a trombocytopenie jsou uvedena v bodě 4.4 SPC Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Informace o úpravě dávkování a dodatečném monitorování jsou uvedeny v bodě 4.2 SPC Dávkování a způsob podání.

7. HEPATOTOXICITA

Při léčbě přípravkem RoActemra® bylo často hlášeno přechodné nebo intermitentní mírné až středně závažné zvýšení jaterních transamináz (viz bod 4.8 Souhrnu údajů o přípravku). Pokud byl v kombinaci s přípravkem RoActemra® podáván potenciálně hepatotoxický lék (např. MTX), bylo pozorováno zvýšení frekvence těchto elevací. V případě, že je to klinicky odůvodněno, je třeba zvážit provedení dalších jaterních testů včetně testů na bilirubin.

Při podání přípravku RoActemra® bylo zjištěno těžké polékové poškození jater včetně akutního selhání jater, hepatitidy a žloutenky (viz bod 4.8 Souhrnu údajů o přípravku). K závažnému poškození jater došlo v rozmezí 2 týdnů až více než 5 let po zahájení léčby. Byly hlášeny případy selhání jater vyžadující transplantaci jater. Pacienti mají být poučeni o nutnosti vyhledat okamžitě lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky poškození jater.

Zahájení léčby přípravkem RoActemra® u pacientů s elevací ALT (alaninaminotransferáza) nebo AST (aspartátaminotransferáza) $> 1,5 \times \text{ULN}$ má být věnována zvýšená pozornost. U pacientů s výchozími hodnotami ALT nebo AST $> 5 \times \text{ULN}$ není léčba doporučena.

Monitorování:

- U pacientů s RA, GCA, pJIA a sJIA je třeba hladiny ALT a AST monitorovat jednou za 4 až 8 týdnů po dobu prvních 6 měsíců léčby a následně jednou za 12 týdnů.
- Doporučené úpravy dávkování, včetně vysazení přípravku RoActemra® na základě hladin transamináz jsou uvedeny v bodě 4.2 Souhrnu údajů o přípravku.
- Při zvýšení ALT nebo AST $> 3\text{--}5 \times \text{ULN}$, která je potvrzena opakovanými testy, má být léčba přípravkem RoActemra® přerušena.

Další informace jsou uvedeny v SPC v bodech 4.2 Dávkování a způsob podání, 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití a 4.8 Nežádoucí účinky.

8. ZVÝŠENÉ HLADINY LIPIDŮ A POTENCIÁLNÍ RIZIKO KARDIOVASKULÁRNÍCH / CEREBROVASKULÁRNÍCH PŘÍHOD

U pacientů léčených přípravkem RoActemra® bylo pozorováno zvýšení lipidů včetně hladiny celkového cholesterolu, lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL), lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL) a triglyceridů.

Monitorování:

- Stanovení lipidového profilu má být provedeno 4 až 8 týdnů po zahájení léčby přípravkem RoActemra®.

Pacienti mají být léčeni podle místních klinických doporučení pro léčbu hyperlipidemie. Další informace jsou uvedeny v SPC v bodech 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití a 4.8 Nežádoucí účinky.

9. MALIGNITY

Imunomodulační léčivé přípravky mohou zvyšovat riziko malignit. Zdravotničtí pracovníci si mají být vědomi nutnosti včasných a odpovídajících opatření k diagnostice a léčbě malignit.

Další informace jsou uvedeny v SPC v bodech 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití a 4.8 Nežádoucí účinky.

10. DEMYELINIZAČNÍ PORUCHY

Lékař má věnovat pozornost příznakům, které by mohly naznačovat nový nástup centrální demyelinizační poruchy. Zdravotničtí pracovníci si mají být vědomi nutnosti včasných a odpovídajících opatření k diagnostice a léčbě demyelinizačních poruch. Další informace jsou uvedeny v SPC v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

11. REAKCE NA INFUZI / REAKCE V MÍSTĚ VPICHU

Při podávání přípravku může dojít k závažným reakcím na infuzi / reakcím v místě vpichu. Doporučení k léčbě reakcí na infuzi / reakcí v místě vpichu jsou uvedena v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití v SPC a v edukačním materiálu o dávkování přípravku.

12. PŘERUŠENÍ PODÁVÁNÍ U PACIENTŮ SE SJIA A PJIA

Informace o přerušení podávání u pacientů se SJIA a PJIA jsou uvedeny v bodě 4.2 SPC Dávkování a způsob podání.

13. DÁVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ

Výpočty dávky pro všechny indikace a formy (IV a SC) jsou uvedeny v edukačním materiálu o dávkování přípravku a v bodě 4.2 SPC.

14. HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu

léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Vzhledem k tomu, že RoActemra® je biologické léčivo, je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže.

Název léčivého přípravku a číslo šarže musí být jasně vyznačeno v pacientově dokumentaci.

Tato informace může být také hlášena společnosti Roche s.r.o. emailem na czech_republic.pa_susar@roche.com nebo telefonicky na čísle +420 602 298 181.

Více informací naleznete v příslušném SPC léčivého přípravku RoActemra®, které je dostupné na www.sukl.cz

Úplné informace o všech možných nežádoucích účincích jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku nebo příbalové informaci, které jsou k dispozici na webových stránkách Evropské lékové agentury (www.ema.europa.eu) a Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).

15. OBECNÁ DOPORUČENÍ

Každému pacientovi musí být před zahájením léčby předán Informační balíček pro pacienta, jehož součástí je:

- Karta pacienta
- Brožura pro pacienta
- Návod pro pacienta – subkutánní podání

Před podáním přípravku RoActemra® se zeptejte pacienta nebo jeho rodičů / / zákonných zástupců, zda pacient:

- má infekci, léčí se kvůli infekci nebo měl opakující se infekce
- má projevy infekce, jako je horečka, kašel, bolest hlavy nebo celkový pocit nevolnosti
- má herpes zoster nebo jakoukoliv jinou kožní infekci s otevřenými ranami
- měl jakoukoliv alergickou reakci na předchozí léky včetně přípravku RoActemra®
- má diabetes či jiné rizikové faktory, které ho mohou predisponovat k infekcím
- má tuberkulózu (TBC) nebo byl v úzkém styku s osobou, která měla TBC

- Stejně jako je doporučeno u jiné biologické léčby revmatoidní artritidy, pacienti mají být před zahájením léčby vyšetřeni na přítomnost latentní TBC. Pacienti s latentní TBC mají být před zahájením léčby přípravkem RoActemra® léčeni standardní antimykobakteriální terapií.
- užívá jiné biologické přípravky k léčbě revmatoidní artritidy nebo atorvastatin, blokátory vápníkových kanálů, teofylin, warfarin, fenytoin, cyklosporin, methylprednisolon, dexamethason nebo benzodiazepiny
- měl nebo má virovou hepatitidu nebo jakékoliv jiné jaterní onemocnění
- měl gastrointestinální vředové onemocnění nebo divertikulitidu
- byl nedávno očkovan nebo plánuje jakékoliv očkování
- má nádorové onemocnění, kardiovaskulární rizikové faktory (např. zvýšený krevní tlak a vysoký cholesterol) či středně závažné až závažné onemocnění ledvin
- má nepolevující bolesti hlavy

Těhotenství: Ženy ve fertilním věku musí během léčby a 3 měsíce po jejím ukončení používat účinnou metodu antikoncepce. Tocilizumab nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení: Není známo, zda je tocilizumab vylučován do lidského mateřského mléka. Při rozhodování, zda pokračovat v kojení / přerušit kojení nebo pokračovat v léčbě / přerušit léčbu, je nutné vzít v úvahu prospěch z kojení pro dítě a prospěch léčby pro matku.