

RoActemra® (тоцилизумаб/tocilizumab)

## Брошура за МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ ЗА СЛЕДНИТЕ ПОКАЗАНИЯ:

- Ревматоиден артрит (РА) [интравенозно или подкожно приложение]
- Гигантоклетъчен артериит (ГКА) [подкожно приложение]
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА) (наричан също ювенилен идиопатичен полиартрит) [интравенозно или подкожно приложение]
- Системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА) [интравенозно или подкожно приложение]
- Тежък или животозастрашаващ синдром на освобождаване на цитокини, индуциран от Т-клетки с химерен антигенен рецептор (CAR) [интравенозно приложение]

Тази Брошура за медицински специалисти е изискване за получаване на разрешение за употреба на RoActemra и съдържа важна информация за безопасност, с която трябва да сте запознати преди и по време на лечение с RoActemra. Тази Брошура за медицински специалисти трябва да се чете заедно с Кратката характеристика на продукта (КХП) на RoActemra [<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h492.htm>] и Ръководството за дозиране на RoActemra, приложени към този документ, тъй като тя съдържа важна информация относно RoActemra, включително Указания за употреба.

## 1. ЦЕЛ

Тези материали описват препоръките за свеждане до минимум или предотвратяване на важни рискове на RoActemra при пациенти с ревматоиден артрит, гигантоклетъчен артериит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, системен ювенилен идиопатичен артрит и тежък или животозастрашаващ синдром на освобождаване на цитокини, индуциран от Т-клетки с химерен антигенен рецептор (CAR) [интравенозно приложение].

Консултирайте се с КХП преди предписване, приготвяне или приложение на RoActemra.

## 2. СЕРИОЗНИ ИНФЕКЦИИ

Съобщава се за сериозни и понякога летални инфекции при пациенти, получавали имunosупресивни средства, включително RoActemra. Информирайте пациентите и родителите/ настойниците на пациентите, че RoActemra може да понижи резистентността към инфекции на пациента. Инструктирайте пациента и неговите родители/ настойници **да потърсят незабавно медицинска помощ**, ако се появят признаци или симптоми, показателни за инфекция, за да се осигури бърза оценка и подходящо лечение.

Лечение с RoActemra не трябва да се започва при пациенти с активни или подозирани инфекции. RoActemra може да намали признаците и симптомите на остра инфекция и да забави диагнозата. За овладяването на сериозните инфекции трябва да се приложат навременни и подходящи мерки. Моля, вижте „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“ (КХП точка 4.4) за допълнителни подробности.

### 3. РЕАКЦИИ НА СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ

Информирайте пациента и неговите родители/ настойници, че сериозни алергични реакции, включително анафилаксия, са съобщавани във връзка с приложението на RoActemra i.v. и s.c. Тези реакции могат да бъдат по-тежки и потенциално летални при пациенти, които са получили алергични реакции по време на предшестващо лечение с RoActemra, дори ако са получили премедикация с кортикостероиди и антихистамини. Повечето алергични реакции възникват по време на инфузия/ инжекция или до 24 часа след приложението на RoActemra, въпреки че алергични реакции може да възникнат по всяко време.

***Има съобщения за летална анафилаксия по време на интравенозно лечение с RoActemra.***

Инструктирайте пациента и неговите родители/ настойници **да потърсят незабавно медицинска помощ**, ако се появят признаци или симптоми, показателни за системна алергична реакция, за да се осигури бърза оценка и подходящо лечение.

По време на i.v. инфузия с RoActemra, внимателно наблюдавайте пациента за някакви признаци и симптоми на свръхчувствителност, включително анафилаксия.

Ако възникне анафилактична реакция или друга сериозна реакция на свръхчувствителност, приложението на RoActemra i.v. или s.c. трябва да се спре незабавно, да се започне подходяща терапия и лечението с RoActemra трябва да се преустанови трайно.

Трябва да се оцени дали пациентите и/или родителите/ настойниците на пациентите с РА, пЮИА, ГКА и сЮИА са подходящи да прилагат RoActemra s.c. в домашни условия. **Инструктирайте** пациентите или родителите/ настойниците на пациентите с РА, пЮИА, ГКА и сЮИА, които сами си прилагат RoActemra, **да потърсят незабавно медицинска помощ**, ако те или тяхното дете получат някакви симптоми, подозрителни за алергична реакция, и да **не** прилагат следващата доза, докато не уведомят своя лекар **И** лекарят не им каже да приложат следващата доза.

## 4. УСЛОЖНЕНИЯ ОТ ДИВЕРТИКУЛИТ (ВКЛЮЧИТЕЛНО СТОМАШНО-ЧРЕВНА ПЕРФОРАЦИЯ)

Информирайте пациентите и родителите/ настойниците, че някои пациенти, които са лекувани с RoActemra, са получили сериозни нежелани реакции от страна на стомаха и червата. **Инструктирайте** пациентите и родителите/ настойниците **да потърсят незабавно медицинска помощ** при появата на признаци или симптоми на силна, персистираща коремна болка, кръвоизлив и/или необяснима промяна на обичайната функция на червата с фебрилитет, за да се осигури бърза оценка и подходящо лечение.

RoActemra трябва да се използва внимателно при пациенти с минала анамнеза за стомашно-чревни язви или дивертикулит, които може да бъдат свързани със стомашно-чревна перфорация. Моля, вижте „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“ (КХП точка 4.4) за допълнителни подробности.

## 5. ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА MAS ПРИ сЮИА

Синдромът на активиране на макрофагите (MAS) е сериозно животозастрашаващо нарушение, което може да се развие при пациенти със сЮИА.

Понастоящем няма всеобщо приети определени диагностични критерии, въпреки че са публикувани предварителни критерии.<sup>1</sup>

Диференциалната диагноза на MAS е обширна поради разнообразните и многосистемни отклонения на нарушението и неспецифичното естество на най-забележимите клинични характеристики, които включват повишена температура, хепатоспленомегалия и цитопения. В резултат на това поставянето на бърза клинична диагноза е често трудно. Другите признаци на MAS включват неврологични и лабораторни отклонения, включително хипофибриногенемия. Съобщава се за успешно лечение на MAS с циклоспорин и глюкокортикоиди.

Тежестта и животозастрашаващото естество на това усложнение, заедно с често трудното поставяне на бърза диагноза, налага подходящо наблюдение и внимателно лечение на пациентите с активен сЮИА.

---

<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.

## 5.1 ИНХИБИРАНЕ НА IL-6 И MAS

Някои от лабораторните характеристики, свързани с приложението на RoActemra във връзка с инхибирането на IL-6, са подобни на някои от лабораторните характеристики, свързани с диагнозата на MAS (като напр. намаление на броя на левкоцитите, броя на неутрофилите, броя на тромбоцитите, серумния фибриноген и скоростта на утаяване на еритроцитите, всички от които настъпват най-осезаемо в рамките на седмицата след приложение на RoActemra). Нивата на феритина често намаляват при приложение на RoActemra, но често се повишават при MAS и поради това може да бъдат полезен диференциален лабораторен показател.

Характерните клинични находки при MAS (дисфункция на централната нервна система, кръвоизлив и хепатоспленомегалия), ако са налице, са от полза за поставянето на диагнозата MAS в контекста на инхибиране на IL-6. Клиничният опит и клиничният статус на пациента заедно с времето на лабораторното изследване във връзка с приложението на RoActemra трябва да са водещи при интерпретацията на тези лабораторни данни и тяхното потенциално значение за поставяне на диагноза MAS.

При клинични изпитвания RoActemra не е проучван при пациенти по време на епизод на активен MAS.

## 6. ХЕМАТОЛОГИЧНИ ОТКЛОНЕНИЯ: ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ И ПОТЕНЦИАЛЕН РИСК ОТ КЪРВЕНЕ И/ИЛИ НЕУТРОПЕНИЯ

След лечение с RoActemra 8 mg/kg в комбинация с MTX е наблюдавано понижение на броя на неутрофилите и тромбоцитите. Може да има повишен риск от неутропения при пациенти, лекувани преди това с антагонист на TNF. Тежката неутропения може да бъде свързана с повишен риск от сериозни инфекции, въпреки че досега в клиничните изпитвания с RoActemra не е установена категорична връзка между понижението на неутрофилите и появата на сериозни инфекции.

При пациенти, нелекувани преди това с RoActemra, не се препоръчва започване на лечение при абсолютен брой на неутрофилите (ANC) под  $2 \times 10^9/l$ . Необходимо е внимание, когато се обмисля започване на лечение с RoActemra при пациенти с нисък брой тромбоцити (т.е. брой на тромбоцитите под  $100 \times 10^3/\mu l$ ). При пациенти, които получат  $ANC < 0,5 \times 10^9/l$  или брой на тромбоцитите  $< 50 \times 10^3/\mu l$ , не се препоръчва продължително лечение.

### Проследяване:

- При пациенти с РА и ГКА, неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследяват 4 до 8 седмици след началото на терапията и в съответствие с обичайната клинична практика след това.
- При пациенти със сЮИА и пЮИА неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследяват по времето на втората инфузия и в съответствие с добрата клинична практика след това.

Допълнителна препоръка при неутропения и тромбоцитопения може да се намери в „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“ точка 4.4 от КХП.

Подробности за изменение на дозата и допълнително наблюдение може да се намерят в „Дозировка и начин на приложение“ точка 4.2 от КХП.

## 7. ХЕПАТОТОКСИЧНОСТ

Преходно или интермитентно леко и умерено повишение на чернодробните трансаминази се съобщава често при лечение с RoActemra (вж. точка 4.8 от КХП). Повишена честота на тези увеличения е наблюдавана, когато потенциално хепатотоксични лекарства (напр. метотрексат) са използвани в комбинация с RoActemra. Когато е клинично показано, трябва да се имат предвид и други чернодробни функционални изследвания, включително билирубин.

Сериозни лекарство-индуцирани чернодробни увреждания, включително остра чернодробна недостатъчност, хепатит и жълтеница, са наблюдавани с RoActemra (вж. точка 4.8 от КХП). Сериозно чернодробно увреждане настъпва в периода от 2 седмици до повече от 5 години след начало на лечението с RoActemra. Съобщават се случаи на чернодробна недостатъчност, довела до чернодробна трансплантация.

Необходимо е внимание, когато се обмисля започване на лечение с RoActemra при пациенти с повишена ALT или  $AST > 1,5 \times$  ГГН. При пациенти с изходни нива на ALT или  $AST > 5 \times$  ГГН лечение не се препоръчва.

### Проследяване:

- При пациенти с РА, ГКА, пЮИА и сЮИА, нивата на ALT и AST трябва да се проследяват на всеки 4 до 8 седмици през първите 6 месеца на лечение, последвано от веднъж на 12 седмици след това.

- За препоръчителни изменения на дозата, включително преустановяване на RoActemra, въз основа на нивата на трансaminaзите, вижте точка 4.2 от КХП.
- При повишение на ALT или AST > 3 до 5 x ГГН, потвърдено чрез повторно изледване, лечението с RoActemra трябва да се прекъсне.

Моля, вижте точки 4.2 „Дозировка и начин на приложение“, 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“, и 4.8 „Нежелани лекарствени реакции“ в КХП за допълнителна информация.

## 8. ПОВИШЕНИ ЛИПИДНИ НИВА И ПОТЕНЦИАЛЕН РИСК ОТ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ/МОЗЪЧНО-СЪДОВИ СЪБИТИЯ

При пациенти, лекувани с RoActemra, е наблюдавано повишение на липидните показатели, включително общия холестерол, липопротеините с ниска плътност (LDL), липопротеините с висока плътност (HDL) и триглицеридите.

### Проследяване:

- Трябва да се направи оценка на липидните показатели 4 до 8 седмици след началото на терапията с RoActemra.

Пациентите трябва да се лекуват в съответствие с местните клинични ръководства за лечение на хиперлипидемия. Моля, вижте точки 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“ и 4.8 „Нежелани лекарствени реакции“ в КХП за допълнителна информация.

## 9. ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Имуномодулиращите лекарствени продукти може да увеличат риска от злокачествени заболявания. Медицинските специалисти трябва да са запознати с необходимостта от навременни и подходящи мерки за диагностициране и лечение на злокачествените заболявания.

Моля, вижте точки 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“ и 4.8 „Нежелани лекарствени реакции“ в КХП за допълнителна информация.



## 10. ДЕМИЕЛИНИЗИРАЩИ НАРУШЕНИЯ

Лекарите трябва да внимават за симптоми потенциално показателни за новопоявили се централни демиелинизиращи нарушения. Медицинските специалисти трябва да са запознати с необходимостта от навременни и подходящи мерки за диагностициране и лечение на демиелинизиращи нарушения.

Моля, вижте точки 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“ в КХП за допълнителна информация.

## 11. РЕАКЦИИ КЪМ ИНФУЗИЯТА/ИНЖЕКЦИЯТА

Сериозни реакции на мястото на инжектиране/ инфузия може да възникнат при приложение на RoActemra. Препоръки за овладяване на реакциите към инфузията/инжекцията може да се намерят в „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“, точка 4.4 от КХП, както и в Ръководството за дозиране на RoActemra.

## 12. ПРЕКЪСВАНЕ НА ПРИЛОЖЕНИЕТО ПРИ сЮИА И пЮИА

Препоръки за прекъсване на приложението при пациенти със сЮИА и пЮИА може да се намерят в „Дозировка и начин на приложение“ точка 4.2 от КХП.

## 13. ДОЗИРОВКА И ПРИЛОЖЕНИЕ

Изчисления на дозите за всички показания и лекарствени форми (i.v. и s.c.) може да се намерят в Ръководството за дозиране на RoActemra, както и в точка 4.2 от КХП.

## 14. СЪОБЩАВАНЕ НА ПОДОЗИРАНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

### Призив за съобщаване на нежелани лекарствени реакции

Бихме искали да напомним, че медицинските специалисти са задължени според Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ) да съобщават незабавно на притежателя на разрешението за употреба или на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ) за всяка подозирана сериозна нежелана лекарствена реакция и да предоставят при поискване допълнителна информация от проследяването на случая.

### Притежател на разрешението за употреба/Представител на ПРУ

Рош България ЕООД

ул. „Бяло поле“ № 16

1618, гр. София

Р.България

тел. +359 2 818 44 44

факс: +359 2 859 11 99

гореща линия: 0700 10 280 (денонощно за територията на цялата страна, на цената на един градски разговор)

e-mail: [bulgaria.drugsafety@roche.com](mailto:bulgaria.drugsafety@roche.com)

или

### Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303, гр. София

Р. България

тел. +359 2 8903 417

факс: +359 2 8903 434

e-mail: [bda@bda.bg](mailto:bda@bda.bg)



[www.bda.bg/](http://www.bda.bg/) Формуляр за съобщаване на нежелани лекарствени реакции от медицински специалисти

За пълна информация относно всички възможни нежелани събития моля, вижте Кратката характеристика на продукта (КХП) или листовката за пациента, които може да бъдат намерени на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

## 15. ОБЩИ ПРЕПОРЪКИ

Преди да приложите RoActemra, попитайте пациента или родителите/настойниците дали пациентът:

- има инфекция, лекува се за инфекция или има анамнеза за рецидивиращи инфекции;
- има признаци на инфекция, като напр. повишена температура, кашлица или главоболие, или не се чувства добре;
- има херпес зостер или някаква друга кожна инфекция с открити лезии;
- е имал/а някакви алергични реакции към предишни лекарства, включително към RoActemra;
- има диабет или други подлежащи заболявания, които може да го/я предразположат към инфекция;
- има туберкулоза (ТБ) или е бил/а в близък контакт с някого, който е имал ТБ;
  - Както се препоръчва при други видове биологично лечение на ревматоиден артрит, пациентите трябва да бъдат скринирани за латентна ТБ инфекция преди започването на терапия с RoActemra. Пациентите с латентна ТБ трябва да се лекуват със стандартна антимикобактериална терапия преди започване на RoActemra.
- приема други биологични лекарства за лечение на РА или получава аторвастатин, калциеви антагонисти, теофилин, варфарин, фенитоин, циклоспорин, метилпреднизолон, дексаметазон или бензодиазепини;
- е имал или в момента има вирусен хепатит или някакво друго чернодробно заболяване;
- има анамнеза за стомашно-чревни язви или дивертикулит;
- наскоро е ваксиниран/а или е планиран/а за някаква ваксинация;
- има рак, сърдечно-съдови рискови фактори, като напр. повишено кръвно налягане и повишени нива на холестерола или умерени до тежки проблеми с бъбречната функция;
- има персистиращо главоболие.

Бременност: Пациентки с детороден потенциал трябва да използват ефективна

контрацепция по време на (и до 3 месеца след) лечението. RoActemra не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене: Не е известно дали тоцилизумаб се екскретира в кърмата при човека. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с RoActemra, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с RoActemra за майката.

RoActemra HCP Brochure October-2019, ver. 3.0

RMP ver. 25.1

Реф.№: MRAEM-ACA0-2020-05-12-2792

Одобрение от ИАЛ: ИАЛ-4299/03-02-2020