

Knjižica za zdravstvene radnike vezano uz sigurnost primjene tocilizumaba

Ova knjižica predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijekova koji sadrže 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 lijekova koji sadrže tocilizumab. 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.

Knjižica za zdravstvene radnike mora se čitati zajedno sa Sažetkom opisa svojstava lijeka koji sadrži tocilizumab (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova) i Vodičem za doziranje tocilizumaba 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 tocilizumabu, 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]
- poliarтикуlarni 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 Tstanicama s kimeričnim antigenskim receptorima (engl. *chimeric antigen receptor*, CAR) [intravenska primjena]
- Tocilizumab je indiciran za liječenje koronavirusne bolesti 2019 (COVID19) u odraslih bolesnika koji primaju sistemske kortikosteroide i kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom ili mehanička ventilacija.

Dodatne kopije edukacijskih materijala možete preuzeti na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.halmed.hr u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika).

Sažetak važnih rizika i preporučenih postupaka za njihovu prevenciju i/ili minimizaciju

1. SVRHA

Ovi materijali opisuju preporuke za minimiziranje ili sprječavanje važnih rizika povezanih s primjenom tocilizumaba u bolesnika s reumatoidnim artritisom, arteritisom divovskih stanica, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom i teškim ili po život opasnim sindromom otpuštanja citokina izazvanim Tstanicama s kimeričnim antigenskim receptorima (CAR) [intravenska primjena].

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

2. OZBILJNE INFEKCIJE

U bolesnika koji su primali imunosupresijske lijekove, uključujući tocilizumab, prijavljene su ozbiljne infekcije, koje su ponekad imale smrtni ishod. Upozorite bolesnike i roditelje/skrbnike da tocilizumab 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 tocilizumabom ne smije se započinjati u bolesnika s aktivnom infekcijom ili u kojih se sumnja na infekciju. Tocilizumab 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 tocilizumabom 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.

Tocilizumab 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 MASA 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.

INHIBICIJA IL-6 I MAS

Neke od laboratorijskih značajki povezanih s primjenom tocilizumaba 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 tocilizumaba). Razine željeza često se smanjuju tijekom primjene tocilizumaba, ali se povećavaju ako se razvije MAS te stoga mogu poslužiti kao koristan diferencijalni laboratorijski parametar.

Ako su prisutni karakteristični klinički nalazi MASa (disfunkcija središnjeg živčanog sustava, krvarenje i hepatosplenomegalija), oni su korisni za postavljanje dijagnoze MASa 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 tocilizumaba.

U kliničkim se ispitivanjima tocilizumab nije ispitivao u bolesnika tijekom epizode aktivnog MASa.

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

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

Ne preporučuje se uvođenje lijeka bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni tocilizumabom, a imaju ABN manji od $2 \times 10^9/l$. Potreban je oprez kad se razmatra uvođenje tocilizumaba 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.

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

- 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 tocilizumabom 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 tocilizumabom 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 tocilizumabom 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 tocilizumabom. Prijavljeni su i slučajevi zatajenja jetre koji su zahtijevali presađivanje jetre.

Potreban je oprez kad se razmatra liječenje tocilizumabom 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 ALTa ili ASTa > 5 x GGN.

Praćenje:

- U bolesnika s RA, GCA, pJIA i sJIA razine ALTa/ASTa 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 tocilizumabom, na temelju vrijednosti transaminaza pogledajte dio 4.2 Sažetka opisa svojstava lijeka.
- U slučaju povišenja vrijednosti ALTa ili ASTa > 3 – 5 x GGN, koje je potvrđeno ponovljenim testiranjem, liječenje tocilizumabom 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 tocilizumabom 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 tocilizumabom.

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 tocilizumaba 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 tocilizumaba.

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 tocilizumaba i dijelu 4.2 Sažetka opisa svojstava lijeka.

Pedijatrijski bolesnici

- Sigurnost i djelotvornost formulacije tocilizumaba 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 tocilizumab 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 tocilizumaba, 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 tocilizumab?
- 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 tocilizumabom. Bolesnike s latentnim TBCom treba liječiti standardnim antimikobakterijskim lijekovima prije nego što se započne s primjenom tocilizumaba.
- 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. Tocilizumab se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije neophodno.

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

Bolesnike i roditelje/njegovatelje bolesnika sa sJIA ili pJIA treba uputiti da se jave liječniku ako se tijekom ili nakon liječenja tocilizumabom 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. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).