

▼ Niektoré z liekov s obsahom tocilizumabu sú predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce účinky, nájdete v časti 13.

Liek s obsahom tocilizumabu

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov k nasledujúcim indikáciám:

- Reumatoidná artritída [intravenózne (i.v.) alebo subkutánne (s.c.)]
- Obrovskobunková arteritída [s.c.]
- Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (tiež označovaná ako juvenilná idiopatická polyartritída) [i.v. alebo s.c.]
- Systémová juvenilná idiopatická artritída [i.v. alebo s.c.]
- Závažný alebo život ohrozujúci syndróm uvoľnenia cytokínov vyvolaný T-lymfocytmi exprimujúcimi chimérický antigénny receptor (CAR) [i.v.]
- COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) u dospelých, ktorí dostávajú systémové kortikosteroidy a potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom alebo mechanickú ventiláciu [i.v.]

Táto príručka pre zdravotníckych pracovníkov je požiadavkou registrácie lieku s obsahom tocilizumabu a obsahuje dôležité bezpečnostné informácie, ktorých si musíte byť vedomý pred a počas liečby liekom s obsahom tocilizumabu. Táto príručka pre poskytovateľa zdravotnej starostlivosti sa musí prečítať spolu so Súhrnom charakteristických vlastností lieku s obsahom tocilizumabu, ktorý je dostupný na stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv www.sukl.sk po zadaní názvu lieku do vyhľadávača a príručkou o dávkovaní lieku s obsahom tocilizumabu, ktorá je súčasťou tohto dokumentu, pretože obsahuje dôležité informácie o lieku s obsahom tocilizumabu vrátane pokynov na použitie.

1. CIEĽ

Táto príručka obsahuje odporúčania na minimalizáciu alebo prevenciu dôležitých bezpečnostných rizík lieku s obsahom tocilizumabu u pacientov s reumatoidnou artritídou, obrovskobunkovou artritídou, polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, systémovou juvenilnou idiopatickou artritídou a so závažným alebo život ohrozujúcim syndrómom uvoľnenia cytokínov vyvolaným T-lymfocytmi exprimujúcimi chimérický antigénny receptor (CAR) [i.v.].

Pred predpísaním, prípravou alebo podávaním lieku s obsahom tocilizumabu si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku.

2. ZÁVAŽNÉ INFEKČIE

Závažné a niekedy fatálne infekcie boli hlásené u pacientov užívajúcich imunosupresívne lieky vrátane lieku s obsahom tocilizumabu. Informujte pacientov a rodičov/opatrovníkov o tom, že liek s obsahom tocilizumabu môže znížiť odolnosť pacientov voči infekciám. Informujte pacienta a jeho rodičov/opatrovníkov, aby **vyhľadali okamžitú lekársku pomoc**, ak sa objavia prejavy alebo príznaky naznačujúce infekciu, aby sa zabezpečilo rýchle vyšetrenie a vhodná liečba.

Liečba liekom s obsahom tocilizumabu sa nesmie začať u pacientov s aktívnymi infekciami alebo s podozrením na infekcie. Liek s obsahom tocilizumabu môže zmierniť prejavy a príznaky akútnej infekcie, a tým oneskorí jej diagnostikovanie. Na riešenie závažných infekcií sa musia zaviesť včasné a primerané opatrenia. Ďalšie podrobnosti nájdete v časti Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní (SPC, časť 4.4).

3. KOMPLIKÁCIA DIVERTIKULITÍDY (VRÁTANE GASTROINTESTINÁLNEJ PERFORÁCIE)

Informujte pacientov a rodičov/opatrovníkov pacientov, že u niektorých pacientov liečených liekom s obsahom tocilizumabu sa vyskytli závažné nežiaduce účinky týkajúce sa žalúdka a čriev. **Poučte** pacientov a rodičov/opatrovníkov pacientov, aby **vyhľadali okamžitú lekársku pomoc**, ak sa objavia prejavy alebo príznaky ťažkej, pretrvávajúcej bolesti brucha, hemorágia a/alebo nevysvetliteľná zmena vo vyprázdňovaní stolice s horúčkou, aby sa zabezpečilo rýchle vyšetrenie a vhodná liečba.

Liek s obsahom tocilizumabu sa má používať s opatrnosťou u pacientov s predchádzajúcou anamnézou črevnej ulcerácie alebo divertikulitídy, ktorá môže byť spojená s gastrointestinálnou perforáciou. Ďalšie podrobnosti nájdete v časti Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní (SPC, časť 4.4).

4. DIAGNOSTIKA MAS U PACIENTOV SO sJIA

Syndróm aktivácie makrofágov (MAS) je závažný život ohrozujúci stav, ktorý sa môže vyvinúť u pacientov so sJIA.

V súčasnosti neexistujú všeobecne prijaté definitívne diagnostické kritériá, aj keď boli publikované predbežné kritériá.¹

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

Diferenciálna diagnostika MAS je široká kvôli premenlivým a viacsystémovým abnormalitám poruchy a nešpecifickej povahe najvýznamnejších klinických znakov, ktoré zahŕňajú horúčku, hepatosplenomegáliu a cytopéniu. Výsledkom toho je, že rýchle stanovenie klinickej diagnózy je často ťažké. Medzi ďalšie znaky MAS patria neurologické abnormality a laboratórne abnormality, ako je hypofibrinogénia. Úspešná liečba MAS bola hlásená s cyklosporínom a glukokortikoidmi.

Závažnosť a život ohrozujúca povaha tejto komplikácie, spolu s častými ťažkosťami rýchlo dosiahnuť stanovenie diagnózy si vyžadujú zvýšenú pozornosť a starostlivé riadenie liečby pacientov s aktívnou sJIA.

4.1 INHIBÍCIA IL-6 A MAS

Niektoré z laboratórných znakov súvisiacich s podávaním lieku s obsahom tocilizumabu, ktoré sa spájajú s inhibíciou IL-6, sú podobné niektorým laboratórnym znakom spojeným s diagnostikou MAS (ako je pokles počtu leukocytov, počtu neutrofilov, počtu trombocytov, sérového fibrinogénu a rýchlosti sedimentácie erytrocytov, z ktorých všetky sa vyskytujú najvýraznejšie v priebehu týždňa po podaní lieku s obsahom tocilizumabu). Hodnoty feritínu sa pri podávaní lieku s obsahom tocilizumabu často znižujú, ale často sa zvyšujú pri MAS, a preto môžu byť užitočným diferenciálnym laboratórnym parametrom.

Charakteristické klinické nálezy MAS (dysfunkcia centrálného nervového systému, krvácanie a hepatosplenomegália), ak sú prítomné, sú užitočné pri stanovení diagnózy MAS v kontexte inhibície IL-6. Klinické skúsenosti a klinický stav pacienta spolu s načasovaním laboratórných vzoriek vo vzťahu k podávaniu lieku s obsahom tocilizumabu musia viesť k interpretácii týchto laboratórných údajov a ich potenciálnemu významu pri stanovení diagnózy MAS.

V klinických štúdiách sa liek s obsahom tocilizumabu u pacientov počas epizódy aktívneho MAS neskúmal.

5. HEMATOLOGICKÉ ABNORMALITY: TROMBOCYTOPÉNIA A POTENCIÁLNE RIZIKO KRVÁCANIA A/ALEBO NEUTROPÉNIA

Po liečbe liekom s obsahom tocilizumabu v dávke 8 mg/kg v kombinácii s metotrexátom (MTX) sa vyskytoval pokles počtu neutrofilov a trombocytov. U pacientov, ktorí boli predtým liečení inhibítorom TNF, môže existovať zvýšené riziko neutropénie. Ťažká neutropénia môže byť spojená so zvýšeným rizikom závažných infekcií, i keď doteraz nie je jasné spojenie medzi zníženým počtom neutrofilov a výskytom závažných infekcií v klinických skúšaníach s liekom s obsahom tocilizumabu.

U pacientov, ktorí neboli doteraz liečení liekom s obsahom tocilizumabu a majú absolútny počet neutrofilov (ANC) nižší ako $2 \times 10^9/l$, sa neodporúča začať liečbu. Keď sa uvažuje o začatí liečby liekom s obsahom tocilizumabu u pacientov s nízkym počtom trombocytov (t.j. počet trombocytov pod $100 \times 10^3/\mu l$), vyžaduje sa opatrnosť. U pacientov, u ktorých dôjde k poklesu ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ alebo počet trombocytov je $< 50 \times 10^3/\mu l$, sa neodporúča pokračovať v liečbe.

Monitoring:

- U pacientov s RA a OBA sa má počet neutrofilov a trombocytov skontrolovať po 4 až 8 týždňoch od začatia liečby a následne v súlade so štandardnou klinickou praxou.
- U pacientov so sJIA a pJIA sa má počet neutrofilov a trombocytov skontrolovať v čase druhej infúzie a následne v súlade so správnou klinickou praxou.

Ďalšie odporúčania pre neutropéniu a trombocytopéniu nájdete v SPC, časti 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní.

Podrobné informácie o úprave dávky a ďalšom sledovaní nájdete v SPC, časti 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania.

6. HEPATOTOXICITA

Pri liečbe liekom s obsahom tocilizumabu sa často hlásili prechodné alebo sporadické, mierne a stredne závažné zvýšenia hodnôt pečeňových transamináz (SPC, časť 4.8). Vyššia frekvencia týchto zvýšení hodnôt pečeňových transamináz sa pozorovala vtedy, keď sa v kombinácii s liekom s obsahom tocilizumabu užívali potenciálne hepatotoxické liečivá (napr. MTX). Keď je klinicky indikované, majú sa zväziť ďalšie vyšetrenia funkcie pečene, vrátane bilirubínu.

Pri lieku s obsahom tocilizumabu sa pozorovalo závažné poškodenie pečene vyvolané liekom, vrátane akútneho zlyhania pečene, hepatitídy a žltacky (SPC, časť 4.8). Závažné poškodenie pečene sa vyskytlo medzi 2 týždňami a viac ako 5 rokmi po začatí liečby liekom s obsahom tocilizumabu. Boli hlásené prípady zlyhania pečene, ktoré viedli k transplantácii pečene.

Keď sa zvažuje začiatok liečby liekom s obsahom tocilizumabu u pacientov s hodnotami ALT alebo AST zvýšenými na > 1,5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (ULN), je nutná opatrnosť. U pacientov s východiskovými hodnotami ALT alebo AST > 5-násobok ULN sa liečba neodporúča.

Monitoring:

- U pacientov s RA, OBA, pJIA a sJIA sa ALT/AST má skontrolovať raz za 4 až 8 týždňov počas prvých 6 mesiacov liečby a následne raz za 12 týždňov.
- Odporúčané úpravy dávky vrátane ukončenia liečby liekom s obsahom tocilizumabu na základe hladín transamináz pozri (SPC, časť 4.2).
- Pri vzostupoch hodnôt ALT alebo AST na > 3 až 5-násobok ULN, ktoré sa potvrdia opakovaným vyšetrením, sa má liečba liekom s obsahom tocilizumabu prerušiť.

Prosím, pozrite si časti SPC 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania, 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní a 4.8 Nežiaduce účinky, pre ďalšie informácie.

7. ZVÝŠENÉ HLADINY LIPIDOV A POTENCIÁLNE RIZIKO KARDIOVASKULÁRNYCH/ CEREBROVASKULÁRNYCH UDALOSTÍ

U pacientov liečených liekom s obsahom tocilizumabu sa pozorovalo zvýšenie hodnôt lipidových parametrov, vrátane hladiny celkového cholesterolu, lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL), lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL) a triglyceridov.

Monitoring:

- Hodnotenie lipidových parametrov sa má vykonať po 4 až 8 týždňoch od začatia liečby liekom s obsahom tocilizumabu.

Pacienti sa majú liečiť v súlade so štandardnými terapeutickými postupmi pre liečbu hyperlipidemií. Ďalšie informácie nájdete v SPC časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní a 4.8 Nežiaduce účinky.

8. MALIGNITA

Imunomodulačné lieky môžu riziko vzniku malignity zvyšovať. Zdravotnícki pracovníci si majú byť vedomí potreby včasných a vhodných opatrení na diagnostiku a liečbu malignít.

Ďalšie informácie nájdete v SPC, časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní a 4.8 Nežiaduce účinky.

9. DEMYELINIZAČNÉ PORUCHY

Lekári musia byť opatrní pri príznakoch, ktoré môžu naznačovať novovzniknuté centrálné demyelinizačné poruchy. Poskytovatelia zdravotnej starostlivosti si musia byť vedomí potreby včasných a vhodných opatrení na diagnostikovanie a liečbu demyelinizačných porúch. Ďalšie informácie nájdete v SPC, časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní.

10. REAKCIE NA INFÚZIU/INJEKCIU

Pri podávaní lieku s obsahom tocilizumabu sa môžu vyskytnúť závažné reakcie v mieste podania injekcie/infúzie. Odporúčania na riadenie infúzných/injekčných reakcií sa nachádzajú v SPC, časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, ako aj v príručke o dávkovaní lieku s obsahom tocilizumabu.

11. PRERUŠENIE DÁVKOVANIA PRI sJIA A pJIA

Odporúčania na prerušenie podávania u pacientov so sJIA a s pJIA sa nachádzajú v SPC, časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania.

12. DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA

Výpočty dávok pre všetky indikácie a formy podania (i.v. a s.c.) sa nachádzajú v príručke pre podávanie lieku s obsahom tocilizumabu, ako aj v SPC, časť 4.2.

Pediatrickí pacienti:

- Bezpečnosť a účinnosť subkutánnej formy lieku s obsahom tocilizumabu u detí od narodenia do menej ako 1 roka neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.
- Zmena dávky má byť založená iba na konzistentnej zmene telesnej hmotnosti pacienta v čase.
- Naplnené pero sa nemá používať na liečbu pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov, pretože vzhľadom na tenšiu vrstvu podkožného tkaniva existuje potenciálne riziko intramuskulárnej injekcie.

Pacienti so sJIA

Pri podávaní lieku s obsahom tocilizumabu subkutánne musia mať pacienti minimálnu telesnú hmotnosť 10 kg.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

13. HLÁSENIE PODOZRENÍ NA NEŽIADUCE ÚČINKY

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosov a rizík lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná ul. 11, 825 08 Bratislava 26

tel: 02 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/ Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra>.

Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

V hlásení, prosím, uveďte aj názov lieku a číslo šarže, ktorá bola pacientovi podaná.

Podozrenia na nežiaduce účinky liekov je možné podľa druhu lieku nahlásiť aj príslušnému držiteľovi rozhodnutia o registrácii:

Názov lieku	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Kontakt
RoActemra 162 mg injekčný roztok v naplnenom pere		Roche Slovensko, s.r.o. Pribinova 7828/19, 811 09 Bratislava tel.: +421 2 52638201 fax: 02/5263 5015 e-mail: slovakia.drug_safety@roche.com
RoActemra 162 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke	Roche Registration GmbH	
RoActemra 20 mg/ml infúzny koncentrát		
<hr/>		
Tyenne 162 mg injekčný roztok v naplnenom pere		Fresenius Kabi s.r.o., org.zl. Tomášikova 64, 83104 Bratislava tel.: +421 2 3210 1621 e-mail: safety@fresenius-kabi.cz
Tyenne 162 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	
Tyenne 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok		

Tabuľka obsahuje zoznam liekov registrovaných v SR v čase schválenia Príručky pre zdravotníckych pracovníkov. Pri predpisovaní lieku sa, prosím, riadte aktuálnym kategorizačným zoznamom a dostupnosťou liekov.

14. VŠEOBECNÉ ODPORÚČANIA

Skôr ako podáte liek s obsahom tocilizumabu, opýtajte sa pacienta alebo rodičov/opatrovníkov, či pacient:

- Má infekciu, je liečený na infekciu alebo má opakovanú infekciu v anamnéze.
- Má prejavy infekcie, ako je horúčka, kašeľ alebo bolesť hlavy, alebo sa necíti dobre.
- Má herpes zoster alebo akúkoľvek inú infekciu kože s otvorenými vredmi.
- Mal akékoľvek alergické reakcie na lieky vrátane lieku s obsahom tocilizumabu.
- Má diabetes alebo iné základné ochorenie, ktoré ho alebo ju môže predisponovať k infekcii.
- Má tuberkulózu (TBC) alebo bol v úzkom kontakte s niekým, kto má TBC.

- Tak ako sa odporúča pre iné typy biologickej liečby pri reumatoidnej artritíde, aj pred začatím liečby liekom s obsahom tocilizumabu majú pacienti podstúpiť skriningové vyšetrenie na latentnú tuberkulóznou infekciu. Pacienti s latentnou TBC sa pred začatím liečby liekom s obsahom tocilizumabu majú liečiť štandardnou antimykobakteriálnou terapiou.
- Užíva iné biologické liečivá na liečbu RA alebo užíva atorvastatín, blokátory kalciového kanála, teofylín, warfarín, fenytoín, cyklosporín, metylprednizolón, dexametazón alebo benzodiazepíny.
- Mal alebo má v súčasnosti vírusovú hepatitídu alebo iné ochorenie pečene.
- Má v anamnéze gastrointestinálne vredy alebo divertikulitídu.
- Nedávno dostal očkovanie alebo plánuje akékoľvek očkovanie.
- Má nádorové ochorenie, kardiovaskulárne rizikové faktory, ako je zvýšený krvný tlak a zvýšené hladiny cholesterolu alebo stredne ťažké až ťažké problémy s funkciou obličiek.
- Má pretrvávajúce bolesti hlavy.

Tehotenstvo:

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas (a 3 mesiace po ukončení) liečby. Liek s obsahom tocilizumabu sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je absolútne nevyhnutné.

Dojčenie:

Nie je známe, či sa tocilizumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Pri rozhodovaní o tom, či pokračovať v dojčení/ukončiť dojčenie, alebo či pokračovať v liečbe/ukončiť liečbu liekom s obsahom tocilizumabu sa má brať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby liekom s obsahom tocilizumabu pre ženu.

Pacienti, prípadne rodičia/opatrovatelia pacientov so sJIA alebo pJIA, majú byť upozornení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich/u dieťaťa v priebehu liečby liekom s obsahom tocilizumabu alebo po jej ukončení vyskytnú príznaky/symptómy (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka) svedčiace o tuberkulóznej infekcii.