

**RoActemra® (tocilizumab)**

## **Broszura dla fachowych pracowników ochrony zdrowia dotycząca następujących wskazań do stosowania:**

- Reumatoidalnego zapalenia stawów [podanie dożylnie lub podskórne]
- Olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ang. GCA) [podanie podskórne]
- Wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (nazywanego także młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku wielostawowym) [podanie dożylnie lub podskórne]
- Młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym [podanie dożylnie lub podskórne]
- Ciężkiego lub zagrażającego życiu zespołu uwalniania cytokin, wywołanego przez terapię komórkami T zawierającymi chimeryczny receptor antygenowy (CAR) [podanie dożylnie]
- Leczenia choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19) u osób dorosłych otrzymujących kortykosteroidy o działaniu układowym i wymagających tlenoterapii uzupełniającej lub wentylacji mechanicznej

Niniejsza Broszura dla fachowych pracowników ochrony zdrowia stanowi część wymagań będących warunkiem uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu RoActemra i zawiera ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania, które należy znać przed oraz w trakcie leczenia produktem RoActemra. Broszurę dla fachowych pracowników ochrony zdrowia należy czytać wraz z Charakterystyką Produktu Leczniczego RoActemra (dostępną na stronie [www.roche.pl](http://www.roche.pl)) oraz z Przewodnikiem dawkowania produktu RoActemra dołączonym do niniejszego dokumentu (dostępnym także na stronie [www.dlalekarzy.roche.pl](http://www.dlalekarzy.roche.pl)), ponieważ zawierają one ważne informacje o produkcie RoActemra, w tym instrukcję podawania leku.



## 1. CEL

Niniejsze materiały opisują zalecenia mające na celu zminimalizowanie lub zapobieganie ważnym czynnikom ryzyka stosowania produktu RoActemra u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym i ciężkim lub zagrażającym życiu zespołem uwalniania cytokin, wywołanym przez terapię komórkami T zawierającymi chimeryczny receptor antygenowy (CAR) [podanie dożylnie].

Przed przepisaniem, przygotowaniem lub podaniem pacjentowi produktu RoActemra, należy zapoznać się z ChPL (Charakterystyką Produktu Leczniczego RoActemra).

## 2. CIEŻKIE ZAKAŻENIA

U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym produkt RoActemra, zgłaszano ciężkie zakażenia, niekiedy zakończone zgonem. Należy poinformować pacjentów i ich rodziców/opiekunów, że produkt RoActemra może zmniejszać odporność pacjentów na zakażenia. Należy poinstruować pacjentów oraz ich rodziców/opiekunów, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na zakażenie, **niezwłocznie zgłosili się do lekarza** w celu szybkiej oceny stanu klinicznego i zastosowania właściwego leczenia.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem RoActemra u chorych z czynnym lub podejrzanym zakażeniem. Produkt RoActemra może osłabiać objawy podmiotowe i przedmiotowe ostrego zakażenia, opóźniając właściwe rozpoznanie choroby. W odpowiednim momencie należy podjąć właściwe działania, aby opanować ciężkie zakażenie. Więcej szczegółowych informacji zamieszczono w punkcie Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (punkt 4.4 ChPL).

## 3. POWIKŁANIA ZAPALENIA UCHYŁKÓW JELITA (W TYM PERFORACJA PRZEWODU POKARMOWEGO)

Należy poinformować pacjentów i rodziców/opiekunów pacjentów, że u niektórych chorych leczonych produktem RoActemra wystąpiły ciężkie działania niepożądane ze strony żołądka i jelit. **Należy poinstruować** pacjentów i rodziców/opiekunów pacjentów, aby **niezwłocznie zgłosili się do lekarza** w przypadku wystąpienia podmiotowych lub przedmiotowych objawów nasilonego, uporczywego bólu brzucha, krwotoku i(lub) niewyjaśnionej zmiany w rytmie wypróżnień z towarzyszącą im gorączką, w celu szybkiej oceny stanu klinicznego i zastosowania właściwego leczenia.

Należy zachować ostrożność stosując produkt RoActemra u pacjentów z owrzodzeniem jelita lub zapaleniem uchyłków w wywiadzie, które mogą być związane z perforacją przewodu pokarmowego. Więcej szczegółowych informacji zamieszczono w punkcie Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (punkt 4.4 ChPL).

#### **4. ROZPOZNANIE ZAM U CHORYCH NA UMIZS**

Zespół aktywacji makrofagów (ZAM) jest ciężkim schorzeniem zagrażającym życiu, które może wystąpić u chorych na uMIZS.

Aktualnie brakuje powszechnie akceptowanych, rozstrzygających kryteriów diagnostycznych, chociaż opublikowano wstępne kryteria rozpoznania.<sup>1</sup>

Rozpoznanie różnicowe ZAM jest zawile z powodu zmiennych i wielonarządowych objawów tej choroby oraz nieswoistego charakteru najbardziej widocznych cech klinicznych, do których należy gorączka, powiększenie wątroby i śledziony oraz cytopenia. W związku z tym, szybkie ustalenie rozpoznania klinicznego jest często trudne. Do innych cech ZAM zalicza się objawy neurologiczne, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych takie jak hipofibrynogenemia. Zgłoszono przypadki skutecznego leczenia ZAM cyklosporyną i glikokortykosteroidami.

Nasilenie oraz zagrożenie życia wynikające z tego powikłania, w połączeniu z częstymi trudnościami w szybkim ustaleniu rozpoznania, wymagają właściwej czujności i ostrożności w leczeniu pacjentów z czynnym uMIZS.

##### **4.1 ZAHAMOWANIE IL-6 I ZAM**

Niektóre cechy obserwowane w badaniach laboratoryjnych kojarzone z podaniem produktu RoActemra, związane z zahamowaniem IL-6 są podobne do cech występujących w badaniach laboratoryjnych związanych z rozpoznaniem ZAM (takich jak spadek liczby leukocytów, liczby granulocytów obojętnochłonnych, liczby płytek krwi, stężenia fibrynogenu w surowicy i wskaźnika opadania erytrocytów, spośród których wszystkie pojawiają się w znacznym nasileniu w pierwszym tygodniu po podaniu produktu RoActemra). Poziom ferrytyny często spada po podaniu produktu RoActemra, ale często wzrasta w ZAM i dlatego może być parametrem laboratoryjnym przydatnym w rozpoznaniu różnicowym.

Charakterystyczne cechy kliniczne ZAM (zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, krwawienie oraz powiększenie wątroby i śledziony), jeśli obecne, są przydatne w ustaleniu rozpoznania ZAM w kontekście zahamowania IL-6. Doświadczenie kliniczne i stan kliniczny pacjenta w połączeniu ze związkiem czasowym pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych a podaniem produktu RoActemra, muszą być wskazówką w interpretacji wyników badań laboratoryjnych i ich potencjalnego znaczenia w ustaleniu rozpoznania ZAM.

W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania produktu RoActemra u pacjentów podczas epizodu czynnego zespołu aktywacji makrofagów.

#### **5. ZABURZENIA HEMATOLOGICZNE: MAŁOPŁYTKOWOŚĆ I POTENCJALNE RYZYKO KRWAWIENIA I(LUB) NEUTROPENII**

Po leczeniu skojarzonym produktem RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. z metotreksatem odnotowano zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi. Może

---

<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.

wystąpić zwiększone ryzyko neutropenii u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem TNF. Ciężka neutropenia może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakażeń, chociaż w badaniach klinicznych z produktem RoActemra dotychczas nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych a występowaniem ciężkich zakażeń.

U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej produktu RoActemra nie zaleca się rozpoczęcia leczenia, jeśli bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) jest mniejsza niż  $2 \times 10^9/l$ . Należy zachować ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem RoActemra u pacjentów, u których występuje mała liczba płytek krwi (tj. liczba płytek krwi poniżej  $100 \times 10^3/\mu l$ ). Nie zaleca się kontynuacji leczenia u pacjentów z  $ANC < 0,5 \times 10^9/l$  lub liczbą płytek krwi  $< 50 \times 10^3/\mu l$ .

#### **Monitorowanie:**

- U chorych na RZS i GCA liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować od 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie ze standardowymi zasadami praktyki klinicznej.
- U chorych na uMIZS i wMIZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować podczas drugiego wlewu, a następnie zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej.

Dodatkowe zalecenia dotyczące neutropenii i małopłytkowości zamieszczono w punkcie 4.4 ChPL Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Szczegółowe informacje dotyczące modyfikacji dawki i dodatkowego monitorowania można znaleźć w punkcie 4.2 ChPL Dawkowanie i sposób podawania.

## **6. HEPATOTOKSYCZNOŚĆ**

W trakcie leczenia produktem RoActemra zgłaszano często przejściowe lub okresowe zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o nasileniu łagodnym i umiarkowanym (patrz punkt 4.8 ChPL). Obserwowano częstsze przypadki zwiększenia aktywności enzymów, gdy równocześnie z produktem RoActemra podawano leki potencjalnie hepatotoksyczne (np. MTX). W przypadku wskazań klinicznych należy rozważyć wykonanie dodatkowych badań oceniających czynność wątroby, w tym oznaczenie stężenia bilirubiny.

U pacjentów przyjmujących produkt RoActemra obserwowano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby wywołanego przez lek, w tym ostrą niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i żółtaczkę (patrz punkt 4.8 ChPL). Ciężkie uszkodzenie wątroby występowało w okresie od 2 tygodni do ponad 5 lat po rozpoczęciu przyjmowania produktu RoActemra. Opisywano przypadki niewydolności wątroby prowadzącej do przeszczepienia wątroby.

Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem RoActemra u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub asparaginianowej (AspAT)  $> 1,5 \times$  GGN (górną granicę normy). Nie zaleca się leczenia produktem RoActemra pacjentów z wyjściową aktywnością AlAT lub AspAT przekraczającą  $> 5 \times$  GGN.

### **Monitorowanie:**

- U chorych na RZS, uMIZS i wMIZS, AIAT/AspAT należy kontrolować co 4 do 8 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni.
- Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki, w tym przerywania podawania produktu RoActemra w oparciu o aktywności aminotransferaz - patrz punkt 4.2 ChPL.
- W przypadkach zwiększenia aktywności AIAT lub AspAT  $> 3\text{-}5 \times$  GGN potwierdzonych w kolejnych oznaczeniach, należy czasowo przerwać leczenie produktem RoActemra.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z następującymi punktami ChPL: 4.2 Dawkowanie i sposób podawania, 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i 4.8 Działania niepożądane.

## **7. ZWIĘKSZONE WARTOŚCI PARAMETRÓW GOSPODARKI LIPIDOWEJ A POTENCJALNE RYZYKO ZDARZEŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH/MÓZGOWO-NACZYNIOWYCH**

U pacjentów leczonych produktem RoActemra obserwowano zwiększone wartości parametrów gospodarki lipidowej, takich jak stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) oraz triglicerydów.

### **Monitorowanie:**

- Parametry gospodarki lipidowej powinny być sprawdzone po 4 do 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia produktem RoActemra.

W postępowaniu z pacjentami należy kierować się lokalnie przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia hiperlipidemii. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z następującymi punktami ChPL: 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i 4.8 Działania niepożądane.

## **8. NOWOTWORY ZŁOŚLIWE**

Immunomodulujące produkty lecznicze mogą zwiększać ryzyko wystąpienia złośliwego procesu nowotworowego. Fachowy personel medyczny powinien być świadomy konieczności podjęcia właściwych działań w odpowiednim momencie, aby rozpoznać i leczyć nowotwory złośliwe.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z następującymi punktami ChPL: 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i 4.8 Działania niepożądane.

## **9. ZABURZENIA DEMIELINIZACYJNE**

Lekarze powinni być szczególnie wyczuleni na objawy mogące wskazywać na świeżo powstałe ośrodkowe zaburzenia demielinizacyjne. Lekarze powinni być świadomi konieczności podjęcia właściwych działań w odpowiednim momencie, aby rozpoznać i leczyć zaburzenia demielinizacyjne. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z punktem 4.4 ChPL Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.  
RoActemra\_ME\_HCP\_v.27.1.2\_042024

## **10. REAKCJE W MIEJSCU INFUZJI/WSTRZYKNIĘCIA**

Podczas podawania produktu RoActemra mogą wystąpić ciężkie reakcje w miejscu infuzji/wstrzyknięcia. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku reakcji w miejscu infuzji/wstrzyknięcia zamieszczono w punkcie 4.4 ChPL Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania oraz w Przewodniku dawkowania produktu RoActemra.

## **11. PRZERWANIE LECZENIA U PACJENTÓW Z UMIZS I WMIZS**

Zalecenia dotyczące przerwania leczenia u pacjentów z uMIZS i wMIZS zamieszczono w punkcie 4.2 ChPL Dawkowanie i sposób podawania.

## **12. DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA**

Sposób obliczenia dawki dla wszystkich wskazań i postaci (dożylna i podskórna) zamieszczono w Przewodniku dawkowania produktu RoActemra oraz w punkcie 4.2 ChPL.

### Pacjenci pediatryczni

- Bezpieczeństwo i skuteczność produktu RoActemra w postaci podskórnej u dzieci od urodzenia do poniżej 1 roku życia nie zostały ustalone. Żadne dane nie są dostępne.
- Zmiana dawki powinna opierać się wyłącznie na stałej zmianie masy ciała pacjenta w czasie.
- Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony (ACTPen) nie powinien być używany do leczenia pacjentów pediatrycznych <12 roku życia, ponieważ istnieje potencjalne ryzyko wstrzyknięcia domięśniowego w powodu cieńszej warstwy tkanki podskórnej.

### Pacjenci z uMIZS

Masa ciała pacjentów otrzymujących produkt RoActemra podskórnie musi wynosić minimum 10 kg.

### Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa i numer serii podawanego produktu powinny być jasno odnotowane.

## **13. ZGŁASZANIE PODEJRZEWANYCH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

W celu uzyskania pełnych informacji o wszystkich możliwych zdarzeniach niepożądanych należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego lub Ulotką dołączoną do

opakowania, które są dostępne na stronie internetowej EMA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) oraz na stronie podmiotu odpowiedzialnego ([www.roche.pl](http://www.roche.pl)).

## **14. ZALECENIA OGÓLNE**

**Przed podaniem produktu RoActemra**, należy zapytać pacjenta lub rodziców/opiekunów pacjenta, czy:

- u pacjenta występuje zakażenie, jest w trakcie leczenia zakażenia lub ma nawracające zakażenia w wywiadzie.
- u pacjenta występują objawy zakażenia, takie jak gorączka, kaszel lub ból głowy lub pacjent czuje się źle.
- u pacjenta występuje półpasiec lub inne zakażenie skórne przebiegające z otwartymi ranami.
- w przeszłości u pacjenta wystąpiły wszelkie reakcje alergiczne na leki, w tym na produkt RoActemra.
- pacjent choruje na cukrzycę lub inną chorobę, która może zwiększać ryzyko wystąpienia zakażenia.
- pacjent choruje na gruźlicę lub miał bliski kontakt z osobą chorującą na gruźlicę.
  - Przed rozpoczęciem podawania produktu RoActemra, podobnie jak w przypadku innych terapii biologicznych stosowanych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, pacjenci powinni zostać poddani badaniom przesiewowym na obecność utajonej gruźlicy. Pacjenci z utajoną gruźlicą powinni przed rozpoczęciem podawania produktu RoActemra zostać poddani standardowej terapii przeciwprątkowej.
- pacjent przyjmuje inne leki biologiczne w ramach leczenia RZS lub przyjmuje atorwastatinę, blokery kanału wapniowego, teofilinę, warfarynę, fenytoinę, cyklosporynę, metyloprednizolon, deksametazon lub benzodiazepiny.
- pacjent choruje lub chorował na wirusowe zapalenie wątroby lub jakąkolwiek inną chorobę wątroby.
- pacjent cierpiał w przeszłości na owrzodzenie przewodu pokarmowego lub zapalenie uchyłków.
- pacjent został niedawno zaszczepiony lub planuje poddać się szczepieniu.
- pacjent ma chorobę nowotworową, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak podwyższone ciśnienie tętnicze krwi i podwyższone stężenie cholesterolu lub zaburzenia czynności nerek o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
- pacjent ma uporczywe bóle głowy.

**Ciąża:** Kobiety w wieku rozrodczym w trakcie (i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia) leczenia produktem RoActemra muszą stosować skuteczną antykoncepcję. Produktu RoActemra nie należy stosować w czasie ciąży, z wyjątkiem sytuacji, gdy jego podawanie jest bezwzględnie konieczne.

**Karmienie piersią:** Nie wiadomo czy tocilizumab przenika do mleka matki. Decyzję o kontynuacji lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuacji lub przerwaniu podawania



produktu RoActemra należy podejmować mając na uwadze korzyści dla dziecka karmionego piersią oraz korzyści z leczenia produktem RoActemra dla pacjentki.

Pacjentom oraz rodzicom/opiekunom pacjentów z uMIZS lub wMIZS należy doradzić zasięgnięcie pomocy medycznej, jeżeli u pacjenta podczas lub po stosowaniu leku RoActemra rozwiną się objawy podmiotowe/przedmiotowe wskazujące na zakażenie gruźlicą (takie jak uporczywy kaszel, wyniszczenie/spadek masy ciała, niewielka gorączka).