



Actemra® (tocilizumab)

Брошура за здравствени работници за следните индикации:

- Ревматоиден артритис [интравенски или супкутано]
- Гиганто-целуларен артеритис [супкутано]
- Полиартикуларен јувенилен идиопатски артритис (исто познат како јувенилен идиопатски полиартритис) [интравенски или супкутано]
- Системски јувенилен идиопатски артритис [интравенски или субкутано]
- Химерен антиген рецептор (CAR) Т- клеточен- индуциран тежок или живото-загрозувачки цитокин ослободувачки синдром [интравенски]

Оваа Брошура за здравствените работници за лекот Actemra содржи важни безбедносни информации за кои треба да бидете свесни пред и за време на лекувањето со Actemra. Оваа брошура за здравствени работници треба да се чита заедно со Збирниот извештај за особините на лекот, за лекот Actemra (достапен на веб страната на <https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/drugsregister/overview> и <http://www.roche.mk/>) и со Упатството за дозирање на Actemra дадено со овој документ (достапен на <https://malmed.gov.mk/> и <http://www.roche.mk/>) бидејќи содржи важни информации за Actemra, вклучително Упатство за употреба на Actemra.



[Датум на одобрување од здравствените власти: XX-2020]

1. ЦЕЛ

Овие материјали ги опишуваат препораките за намалување или спречување на важните ризици од Actemra кај пациенти со ревматоиден артритис, гиганто-целуларен артритис, полиартикуларен јувенилен идиопатски артритис, системски јувенилен идиопатски артритис, химерен антиген рецептор (CAR) Т-клеточен-индуциран тежок или живото-загрозувачки цитокин ослободувачки синдром [интравенски].

Прочитајте го Збирниот извештај за особините на лекот пред препишување, подготвување или администрирање на Actemra.

2. СЕРИОЗНИ ИНФЕКЦИИ

Кај пациентите кои примаат имunosупресивни лекови вклучително и Actemra пријавени се сериозни и понекогаш фатални инфекции. Информирајте ги пациентите и родителите/старателите дека Actemra може да ја намали отпорноста на пациентите кон инфекции. Укажете му на пациентот и неговиот родител/старател да побара итна медицинска помош ако се појават знаци или симптоми кои сугерираат на инфекција за да се гарантира итна проценка и соодветно лекување.

Третманот со Actemra не треба да се започнува кај пациенти со активни или сомнителни инфекции. Actemra може да ги намали знаците и симптомите на акутна инфекција, со што дијагнозата се одложува. Треба да се применат навремени и соодветни мерки за справување на сериозни инфекции. Ве молиме погледнете во делот Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот (Збирен извештај за особините на лекот, дел 4.4) за дополнителни детали.

3. РЕАКЦИИ НА ХИПЕРСЕНЗИТИВНОСТ

Информирајте го пациентот и родителите/старателите на пациентот дека биле пријавени сериозни алергиски реакции, вклучувајќи анафилакса, кои се поврзани со Actemra дадена IV и SC. Таквите реакции може да бидат потешки и потенцијално фатални кај пациенти кои имале алергиски реакции за време на претходниот третман со Actemra, дури и ако добиле премедикација со стероиди и антихистаминици. Повеќето алергиски реакции се јавуваат за време на инфузијата/инјекцијата или во рок од 24 часа од давањето на Actemra, иако алергиски реакции може да настанат во било кое време.

Фатална анафилактична реакција била пријавена за време на третманот со интравенска Actemra после добивање на одобрението за ставање на лекот во промет.

Информирајте го пациентот и нивните родители/старатели **веднаш да побараат медицинска помош** ако се појават знаци или симптоми кои укажуваат на системска алергиска реакција со цел да се обезбеди брза проценка и соодветен третман.



За време на инфузијата на Actemra IV, внимателно следете го пациентот за било какви знаци и симптоми на хиперсензитивност, вклучувајќи и анафилакса.

Ако се појави анафилактична реакција или друга сериозна реакција на хиперсензитивност, веднаш треба да се прекине давањето на Actemra IV или SC, да се започне соодветна терапија и трајно да се прекине терапијата со Actemra.

Пациентите и/или родителите/старателите на пациенти со RA, pJIA, GCA и sJIA треба да се проценат за нивната соодветност за користење на Actemra SC во домашни услови. **Дадете инструкции** на пациентите или родителите/старателите за RA, pJIA, GCA и sJIA пациенти кои се лекуваат со Actemra **веднаш да побараат медицинска помош** ако тие или нивното дете доживеат било какви симптоми кои укажуваат на алергиска реакција по добивањето на Actemra, и **да не ја примат следната доза** додека не го известат нивниот лекар и додека нивниот лекар не им каже да се даде следната доза.

4. КОМПЛИКАЦИЈА НА ДИВЕРТИКУЛИТИС (ВКЛУЧУВАЈЌИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНА ПЕРФОРМАЦИЈА)

Информирајте ги пациентите и родителите/старателите на пациентите дека некои пациенти кои биле лекувани со Actemra имале сериозни несакани дејства со желудникот и цревата. **Дадете инструкции** на пациентите и родителите/старателите на пациентите **веднаш да побараат медицинска помош** ако се појават знаци или симптоми на тешка, постојана абдоминална болка, хеморагија и/или необјаснета промена во навиките на дебелото црево со појава на треска, за да се обезбеди брза проценка и соодветно лекување.

Actemra треба да се користи внимателно кај пациенти со претходна анамнеза на цревни улцерации или дивертикулитис кои можат да бидат поврзани со гастроинтестинална перфорација. Ве молиме погледнете ги посебните предупредувања и мерки на претпазливост за употреба на лекот (Збирен извештај за особините на лекот, дел 4.4) за дополнителни детали.

5. ДИЈАГНОЗА НА MAS КАЈ SJIA

Синдромот на активација со макрофаги (анг. macrophage activation syndrome, MAS) е сериозно живото-загрозувачко заболување кое може да се развие кај пациентите со sJIA.

Во моментот нема универзално прифатени дефинитивни дијагностички критериуми, иако се објавени прелиминарни критериуми¹.

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



Диференцијалната дијагноза на MAS е широка поради променливите и мултисистемски абнормалности на пореметувањето и неспецифичната природа на најистакнатите клинички карактеристики, кои вклучуваат треска, хепатоспленомегалија и цитопенија. Како резултат на тоа, честопати е тешко да се постигне брза клиничка дијагноза. Други карактеристики на MAS вклучуваат невролошки абнормалности и лабораториски абнормалности како хипофибриногемиија. Успешен третман на MAS бил пријавен со користење на cyclosporine и глукокортикоиди.

Интензитетот и животото-загрозувачката природа на оваа компликација, заедно со честите потешкотии во постигнувањето на брза дијагноза, бараат соодветна претпазливост и внимателно водење на пациентите со активен sJIA.

5.1 IL-6 ИНХИБИЦИЈА И MAS

Некои од лабораториските карактеристики поврзани со давањето на Actemra кои се однесуваат на инхибиција на IL-6 се слични на некои од лабораториските карактеристики поврзани со дијагнозата на MAS (како што се намалување на бројот на леукоцити, бројот на неутрофили, бројот на тромбоцити, серумскиот фибриноген и седиментацијата на еритроцитите, при што сите се случуваат во период од најмногу една недела по давањето на Actemra). Нивото на феритин често се намалува со давањето на Actemra, но често се зголемува со MAS, според тоа, може да биде корисен диференцијален лабораториски параметар.

Карактеристичните клинички наоди на MAS (дисфункција на централниот нервен систем, хеморагија и хепатоспленомегалија), доколку постојат, се корисни за утврдување на дијагнозата на MAS во контекст на IL-6 инхибиција. Клиничкото искуство и клиничкиот статус на пациентот, заедно со времето на земање на лабораториските примероци во однос на давањето на Actemra, мора да го насочи толкувањето на овие лабораториски податоци и нивното потенцијално значење во поставување на дијагноза на MAS.

Во клинички испитувања, Actemra не била испитувана кај пациенти за време на епизода на активен MAS.

6. ХЕМАТОЛОШКИ АБНОРМАЛНОСТИ: ТРОМБОЦИТОПЕНИЈА И ПОТЕНЦИЈАЛЕН РИЗИК ОД КРВАРЕЊЕ И/ИЛИ НЕУТРОПЕНИЈА

По третман со Actemra 8 mg/kg во комбинација со MTX регистрирани се случаи на намалувања на бројот на неутрофили и тромбоцити. Може да постои зголемен ризик од неутропенија кај пациенти кои претходно биле третирани со TNF антагонист. Тешка неутропенија може да биде поврзана со зголемен ризик од сериозни инфекции, иако до денес нема јасна поврзаност помеѓу намалувањето на неутрофилите и појавата на сериозни инфекции во клиничките испитувања со Actemra.

Кај пациенти кои претходно не биле лекувани со Actemra, не се препорачува започнување на третманот кај пациенти со апсолутен број на неутрофили (ANC) под 2 x



10⁹/L. Потребна е претпазливост кога се размислува за започнување на терапија со Actemra кај пациенти со низок број на тромбоцити (т.е. број на тромбоцити под 100 x 10³/μL). Кај пациенти кои развиваат ANC <0,5 x 10⁹/L или број на тромбоцити <50 x 10³/μL, продолжен третман не се препорачува.

Мониторинг:

- Кај пациенти со RA и GCA, неутрофилите и тромбоцитите треба да се следат 4 до 8 недели по започнување на третманот, а потоа во согласност со стандардната клиничка пракса.
- Кај пациентите со sJIA и rJIA, треба да се следи бројот на неутрофили и тромбоцити во периодот на втората инфузија, а потоа во согласност со добрата клиничка пракса.

Дополнителни препораки за неутропенија и тромбоцитопенија може да се најдат во Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот, дел 4.4 од Збирниот извештај за особините на лекот.

Деталите за модификација на дозата и дополнителен мониторинг може да се најдат во делот 4.2, Дозирањето и начинот на употреба.

7. ХЕПАТОТОКСИЧНОСТ

Транзиторни или наизменични благи и умерени покачувања на хепаталните трансминази вообичаено се пријавени при третман со Actemra (видете дел 4.8 од Збирниот извештај за особините на лекот). Зголемена зачестеност на таквите покачувања беше забележана кога потенцијални хепатотоксични лекови (пр. МТХ) биле користени во комбинација со Actemra. Кога е клинички индицирано, може да се земат предвид и други тестови за испитување на функцијата на црниот дроб вклучително билирубин.

Сериозни повреди на црниот дроб предизвикани од лекови, вклучително и акутна слабост на црниот дроб, хепатитис и жолтица биле забележани при третманот со Actemra (видете дел 4.8 од Збирниот извештај за особините на лекот). Сериозна хепатална повреда се случила помеѓу 2. недела до повеќе од 5 години по примање на Actemra. Биле пријавени и случаи на слабост на црниот дроб што резултирале во трансплантација на црниот дроб.

Потребна е претпазливост кога се размислува за започнување на третман со Actemra кај пациенти со покачен ALT или AST > 1,5 x од горната нормална граница. Кај пациенти со почетно ниво на ALT или AST > 5 x од горната нормална граница, не се препорачува користење на лекот.



Мониторинг:

- Кај пациенти со RA, GCA, pJIA и sJIA, нивото на ALT/AST треба да се следи на секои 4 до 8 недели во првите 6 месеци од третманот, а потоа последователно на секои 12 недели.
- За препорачана модификација, вклучително и прекин на третманот со Actemra, според нивото на трансaminaзи, видете во делот 4.2 од Збирниот извештај за особините на лекот.
- При зголемување на ALT или AST > 3 до 5 x од горната нормална граница, третманот со Actemra треба да се прекине.

За дополнителни информации, Ве молиме погледнете во деловите 4.2 Дозирање и начин на употреба, 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост за употреба на лекот и 4.8 Несакани дејства од Збирниот извештај за особините на лекот.

8. ЗГОЛЕМЕНИ ЛИПИДНИ НИВОА И ПОТЕНЦИЈАЛЕН РИЗИК ЗА КАРДИОВАСКУЛАРНИ/ ЦЕРЕБРОВАСКУЛАРНИ НАСТАНИ

Кај пациенти лекувани со Actemra бил забележан пораст на липидни параметри, вклучувајќи вкупен холестерол, липопротеин со ниска густина (LDL), липопротеин со висока густина (HDL) и триглицериди.

Мониторинг:

- Проценката на липидните параметри треба да се изврши 4 до 8 недели по започнување на третманот со Actemra.

Пациентите треба да се раководат според локалните клинички упатства за управување со хиперлипидемија. Ве молиме погледнете во делот 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба на лекот и 4.8 Несакани дејства во Збирниот извештај за особините на лекот за понатамошни информации.

9. МАЛИГНИ БОЛЕСТИ

Имуномодулаторните лекови може да го зголемат ризикот од малигнитет. Здравствените работници треба да бидат свесни за потребата од навремени и соодветни мерки за дијагностицирање и лекување на малигнитетите.

Ве молиме погледнете во делот 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот и 4.8 Несакани дејства во Збирниот извештај за особините на лекот за дополнителни информации.

10. ДЕМИЕЛИНИЗИРАЧКИ БОЛЕСТИ

Лекарите треба да следат појава на симптоми кои потенцијално укажуваат на нови централни демиелинизирачки нарушувања. Здравствените работници треба да бидат свесни за потребата од навремени и соодветни мерки за дијагностицирање и



лекување на демиелинизирачките нарушувања. Ве молиме погледнете во делот 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот од Збирниот извештај за особините на лекот за понатамошни информации.

11. РЕАКЦИЈА НА ИНФУЗИЈА/ИНЈЕКЦИЈА

При давањето на Actemra можно е да дојде до сериозни реакции на местото на инјектирање/инфузија. Препораките за водење на реакции поврзани со инфузија/инјектирање може да се најдат во Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот, дел 4.4 од Збирниот извештај за особините на лекот, за лекот Actemra, како и во упатството за дозирање на Actemra.

12. ПРЕКИНУВАЊЕ НА ДОЗАТА КАЈ sJIA И pJIA

Препораките за прекин на дозата кај пациенти со sJIA и pJIA може да се најдат во делот Дозирање и начин на употреба, дел 4.2 од Збирниот извештај за особините на лекот.

13. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА ДАВАЊЕ

Пресметките на дозата за сите индикации и формулации (IV и SC) може да се најдат во упатството за дозирање на Actemra, како и во делот 4.2 од Збирниот извештај за особините на лекот.

Педијатриски пациенти

- Безбедноста и ефикасноста на Actemra супкутаната формулација кај деца од раѓање до помалку од 1 година не е утврдена. Нема достапни податоци.
- Промена во доза треба да се базира само на конзистентна промена во телесната тежина на пациентот со текот на времето.

sJIA пациенти

Пациентите мора да имаат минимална телесна тежина од 10 kg кога супкутано примаат Actemra.

Следливост

Со цел да се подобри следливоста на биолошките лекови, името и бројот на серија на лекот кој се администрира треба јасно да бидат забележани.

14. ИЗВЕСТУВАЊЕ ЗА СОМНИТЕЛНИ НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ

По добивање на одобрение за ставање на лек во промет, важно е да се пријавуваат сите сомнежи за несакани реакции предизвикани од лекот. Со пријавување на сомнителните реакции се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот.

Во случај на сомневање на несакан настан пријавете го до:



Оддел за безбедност на лекови
РОШ Македонија ДООЕЛ Скопје
Адреса: ул. св. Кирил и Методиј бр. 7 кат 2
Тел: 02 3103 500
e-mail: macedonia.drugsafety@roche.com

Алтернативно секое сомневање за несакан настан пријавете го до:

Национален центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства на РМ (МАЛМЕД)
Адреса: ул. св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1
Тел: 0 2 5112 394
или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk>
e-mail: farmakovigilanca@malmed.gov.mk

За целосни информации за сите можни несакани ефекти, погледнете го Збирниот извештај за особините на лекот и Упатството за употреба на лек, за лекот Actemra, кое може да се најде на веб страната на Агенцијата за лекови и медицински средства на РМ (<https://lekovi.zdravstvo.gov.mk/drugsregister/overview>).

15. ОПШТИ ПРЕПОРАКИ

Пред да администрирате Actemra, прашајте го пациентот или родителите/старателите дали пациентот:

- Има инфекција, се лекува за инфекција или има анамнеза за повторливи инфекции
- Има знаци на инфекција, како што се треска, кашлица или главоболка, или се чувствува лошо
- Имал херпес зостер или било која друга инфекција на кожата со отворени рани
- Имал алергиски реакции на претходните лекови, вклучувајќи го и лекот Actemra
- Има дијабетес или други основни состојби кои може да го predisponираат за инфекција
- Има туберкулоза (ТБ), или бил во близок контакт со некој кој имал ТБ
 - како што е препораката за други биолошки терапии кај ревматоиден артритис, пациентите треба да подлежат на скрининг за латентна ТБ инфекција пред да започне третманот со Actemra. Пациентите со латентна ТБ треба да се лекуваат со стандардна антимикуобактериска терапија пред да се започне со Actemra
- Зема други биолошки лекови за лекување на RA, или прима atorvastatin, блокатори на калциумовите канали, theophylline, warfarin, phenytoin, cyclosporine, methylprednisolone, dexamethasone или бензодиазепини



- Имал или во моментов има вирусен хепатитис или било која друга хепатална болест
- Има анамнеза за гастроинтестинални улцери или дивертикулитис
- Неодамна примил вакцина или е закажана било каква вакцинација
- Има карцином, кардиоваскуларни фактори на ризик како што се покачен крвен притисок и зголемено ниво на холестерол или проблеми со умерена до тешка бубрежна болест
- Има постојани главоболки

Бременост: Пациентите од женски пол со можност за репродукција мора да користат ефикасна контрацепција за време на третманот (и подоцна во период од 3 месеци). Actemra не треба да се користи за време на бременоста, освен ако е апсолутно неопходно.

Доење: Не е познато дали tocilizumab се излучува во мајчиното млеко. Одлуката дали да се продолжи/прекине доењето или да се продолжи/прекине третманот со Actemra, треба да се донесе земајќи ја во предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата со Actemra кај жената.

Пациентите и родителите/лицата кои се грижат за пациенти со sJIA или pJIA треба да се советуваат да побараат медицински совет ако се јават знаци/симптоми (пр. постојана кашлица, губење на телесната тежина, треска) кои укажуваат на туберкулозна инфекција за време или по терапијата со Actemra.

[Датум на одобрување на здравствените власти: XX-2020]

