

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

Přípravek s obsahem tocilizumabu – ZÁSADY BEZPEČNÉHO PODÁVÁNÍ

Brožura pro zdravotnické pracovníky

Indikace:

- revmatoidní artritida (RA) (intravenózně nebo subkutánně)
- obrovskobuněčná arteriitida (GCA) (subkutánně)
- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (označovaná také jako juvenilní idiopatická polyartritida, pJIA) (intravenózně nebo subkutánně)
- systémová juvenilní idiopatická artritida (sJIA) (intravenózně nebo subkutánně)
- těžký nebo život ohrožující syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) vyvolaný léčbou CAR T lymfocyty (T lymfocyty upravené pomocí chimérického antigenního receptoru) u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 2 let (intravenózně)
- léčba onemocnění koronavirem 2019 (COVID-19) u dospělých pacientů, kteří užívají systémové kortikosteroidy a vyžadují doplňkovou oxygenoterapii nebo mechanickou ventilaci (intravenózně). Tato indikace je uvedena pouze pro úplnost. Edukační materiály nejsou na léčbu onemocnění koronavirem 2019 aplikovatelné.

Některé z léčivých přípravků obsahujících tocilizumab podléhají následnému sledování, což je vyznačeno přítomností symbolu obráceného černého trojúhelníku na balení a textech doprovázejících léčivý přípravek následujícím způsobem: ▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky

Tato Brožura pro zdravotnické pracovníky je podmínkou registrace přípravku s obsahem tocilizumabu a obsahuje důležité bezpečnostní informace, které potřebujete znát před podáním přípravku a během léčby. Před podáním přípravku se rovněž seznamte se souhrnem údajů o přípravku a s příbalovou informací.

1. CÍL

Tyto materiály obsahují doporučení k minimalizaci či prevenci významných rizik přípravku s obsahem tocilizumabu pro pacienty s revmatoidní artritidou, obrovskobuněčnou arteriitidou, polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, systémovou juvenilní idiopatickou artritidou a těžkým nebo život ohrožujícím syndromem uvolnění cytokinů (CRS) vyvolaným léčbou (CAR) T lymfocyty (intravenózně).

2. ZÁVAŽNÉ INFEKCE

U pacientů léčených imunosupresivou včetně přípravku s obsahem tocilizumabu byly hlášeny závažné, někdy fatální infekce. Poučte pacienty a jejich rodiče / zákonné zástupce, že přípravek může snížit odolnost pacienta vůči infekcím. Poučte pacienty a jejich rodiče / zákonné zástupce, aby vyhledali **okamžitou lékařskou pomoc**, pokud zaznamenají projevy či příznaky infekce, aby bylo možné zajistit rychlou diagnostiku a léčbu.

Léčba přípravkem s obsahem tocilizumabu nesmí být zahájena u pacientů s aktivní nebo suspektní infekcí. Přípravek může potlačovat projevy a příznaky akutní infekce, a tím oddalovat diagnózu. Musí být přijata včasná a odpovídající opatření k řešení závažných infekcí. Další informace naleznete v bodě Zvláštní upozornění a opatření pro použití (bod 4.4 SmPC).

3. KOMPLIKACE DIVERTIKULITIDY (VČETNĚ GASTROINTESTINÁLNÍ PERFORACE)

Poučte pacienty a jejich rodiče / zákonné zástupce, že se u některých pacientů léčených přípravkem s obsahem tocilizumabu vyskytly závažné nežádoucí žaludeční a střevní účinky. **Poučte** pacienty a jejich rodiče / zákonné zástupce, aby **vyhledali okamžitou lékařskou pomoc** v případě závažných projevů či příznaků, přetrvávající bolesti břicha, krvácení a/nebo změně vyměšování nejasného původu s horečkou, aby bylo možné zajistit rychlou diagnostiku a léčbu.

Přípravek má být používán s opatrností u pacientů s anamnézou intestinální ulcerace nebo divertikulitidy, která může být spojena s gastrointestinální perforací. Další informace naleznete v bodě Zvláštní upozornění a opatření pro použití (bod 4.4 SmPC).

4. DIAGNÓZA MAS U PACIENTŮ SE SJIA

Syndrom aktivace makrofágů (MAS) je závažné, život ohrožující onemocnění, které se může vyskytnout u pacientů se SJIA.

V současnosti neexistují žádná obecně uznávaná konečná diagnostická kritéria, avšak byla publikována kritéria předběžná.¹

Diferenciální diagnóza MAS je obtížná vzhledem k proměnlivosti a multisystémovému charakteru syndromu a nespecifické povaze většiny hlavních klinických rysů včetně horečky, hepatosplenomegalie a cytopenie. Z tohoto důvodu není snadné rychle stanovit správnou diagnózu. K dalším rysům MAS patří neurologické a laboratorní abnormality, např. hypofibrinogenemie. Byla popsána úspěšná léčba MAS pomocí cyklosporinu a glukokortikoidů.

Závažnost a míra ohrožení života touto komplikací vyžadují u pacientů s aktivní SJIA bedlivé sledování a zvýšenou opatrnost.

4.1 INHIBICE IL-6 A MAS

Některé laboratorní odchylky spojené s podáváním přípravku s obsahem tocilizumabu a inhibicí IL-6 jsou podobné laboratorním odchylkám svědčícím pro MAS (například snížení počtu leukocytů, počtu neutrofilů, počtu krevních destiček, hladiny fibrinogenu v séru a rychlosti sedimentace erytrocytů, ke kterému dochází především v týdnu po podání přípravku). Po podání přípravku se také často snižuje koncentrace feritinu, která se ale při MAS často zvyšuje, a proto může představovat užitečný diferenciální laboratorní parametr.

Při stanovení diagnózy MAS v kontextu inhibice IL-6 jsou užitečné charakteristické klinické nálezy MAS (porucha funkce centrálního nervového systému, krvácení a hepatosplenomegalie), jsou-li ovšem přítomny. Pro správnou interpretaci laboratorních výsledků při stanovení diagnózy MAS je

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

rozhodující klinická zkušenost a klinický stav pacienta z doby mezi podáním přípravku a odběrem laboratorních vzorků.

V klinických studiích u pacientů s epizodou aktivního MAS nebyl přípravek s obsahem tocilizumabu zkoumán.

5. HEMATOLOGICKÉ ODCHYLKY: TROMBOCYTOPENIE A POTENCIÁLNÍ RIZIKO KRVÁCENÍ A/NEBO NEUTROPENIE

Při léčbě přípravkem s obsahem tocilizumabu 8 mg/kg k intravenóznímu podání v kombinaci s MTX byl pozorován pokles počtu neutrofilů a krevních destiček. U pacientů, kteří byli předtím léčeni antagonistou TNF, může existovat zvýšené riziko neutropenie. Těžká neutropenie může být spojena se zvýšeným rizikem závažných infekcí, ačkoliv zřejmá spojitost mezi snížením počtu neutrofilů a výskytem závažných infekcí nebyla doposud v klinických studiích s přípravkem s obsahem tocilizumabu zjištěna.

U pacientů, kteří nebyli dosud léčeni přípravkem s obsahem tocilizumabu a u nichž je absolutní počet neutrofilů (ANC) nižší než $2 \times 10^9/l$, se zahájení léčby nedoporučuje. Pokud je zvažováno zahájení léčby přípravkem u pacientů s nízkým počtem krevních destiček (tj. počet destiček nižší než $100 \times 10^3/\mu l$), má jim být věnována zvláštní pozornost. U pacientů, u kterých je $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ nebo počet krevních destiček $< 50 \times 10^3/\mu l$, se nedoporučuje pokračovat v léčbě.

Monitorování:

- Počet neutrofilů a krevních destiček u pacientů s RA a GCA má být monitorován po dobu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a poté podle správné klinické praxe.
- Počet neutrofilů a krevních destiček u pacientů se sJIA a pJIA má být monitorován v době druhé infuze a poté podle správné klinické praxe.

Další doporučení týkající se neutropenie a trombocytopenie jsou uvedena v bodě 4.4 SmPC Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Informace o úpravě dávkování a dodatečném monitorování jsou uvedeny v bodě 4.2 SmPC Dávkování a způsob podání.

6. HEPATOTOXICITA

Při léčbě přípravkem s obsahem tocilizumabu bylo často hlášeno přechodné nebo intermitentní mírné až středně závažné zvýšení jaterních transamináz (viz bod 4.8 souhrnu údajů o přípravku). Pokud byl v kombinaci s přípravkem

s obsahem tocilizumabu podáván potenciálně hepatotoxický lék (např. MTX), bylo pozorováno zvýšení frekvence těchto elevací. V případě, že je to klinicky odůvodněno, je třeba zvážit provedení dalších jaterních testů včetně testů na bilirubin.

Při podání přípravku s obsahem tocilizumabu bylo zjištěno těžké polékové poškození jater včetně akutního selhání jater, hepatitidy a žloutenky (viz bod 4.8 souhrnu údajů o přípravku). K závažnému poškození jater došlo v rozmezí 2 týdnů až více než 5 let po zahájení léčby. Byly hlášeny případy selhání jater vyžadující transplantaci jater. Pacienti mají být poučeni o nutnosti vyhledat okamžitě lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky poškození jater.

Zahájení léčby přípravkem s obsahem tocilizumabu u pacientů s elevací ALT (alaninaminotransferáza) nebo AST (aspartátaminotransferáza) $> 1,5 \times \text{ULN}$ má být věnována zvýšená pozornost. U pacientů s výchozími hodnotami ALT nebo AST $> 5 \times \text{ULN}$ není léčba doporučena.

Monitorování:

- U pacientů s RA, GCA, pJIA a sJIA je třeba hladiny ALT a AST monitorovat jednou za 4 až 8 týdnů po dobu prvních 6 měsíců léčby a následně jednou za 12 týdnů.
- Doporučené úpravy dávkování, včetně vysazení přípravku s obsahem tocilizumabu na základě hladin transamináz jsou uvedeny v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku.
- Při zvýšení ALT nebo AST $> 3 - 5 \times \text{ULN}$, která je potvrzena opakovanými testy, má být léčba přípravkem s obsahem tocilizumabu přerušena.

Další informace jsou uvedeny v SmPC v bodech 4.2 Dávkování a způsob podání, 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití a 4.8 Nežádoucí účinky.

7. ZVÝŠENÉ HLADINY LIPIDŮ A POTENCIÁLNÍ RIZIKO KARDIOVASKULÁRNÍCH / CEREBROVASKULÁRNÍCH PŘÍHOD

U pacientů léčených přípravkem s obsahem tocilizumabu bylo pozorováno zvýšení lipidů včetně hladiny celkového cholesterolu, lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL), lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL) a triglyceridů.

Monitorování:

- Stanovení lipidového profilu má být provedeno 4 až 8 týdnů po zahájení léčby přípravkem s obsahem tocilizumabu.

Pacienti mají být léčeni podle místních klinických doporučení pro léčbu hyperlipidémie. Další informace jsou uvedeny v SmPC v bodech 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití a 4.8 Nežádoucí účinky.

8. MALIGNITY

Imunomodulační léčivé přípravky mohou zvyšovat riziko malignit. Zdravotničtí pracovníci si mají být vědomi nutnosti včasných a odpovídajících opatření k diagnostice a léčbě malignit.

Další informace jsou uvedeny v SmPC v bodech 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití a 4.8 Nežádoucí účinky.

9. DEMYELINIZAČNÍ PORUCHY

Lékař má věnovat pozornost příznakům, které by mohly naznačovat nový nástup centrální demyelinizační poruchy. Zdravotničtí pracovníci si mají být vědomi nutnosti včasných a odpovídajících opatření k diagnostice a léčbě demyelinizačních poruch. Další informace jsou uvedeny v SmPC v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

10. REAKCE NA INFUZI / REAKCE V MÍSTĚ VPICHU

Při podávání přípravku může dojít k závažným reakcím na infuzi / reakcím v místě vpichu. Doporučení k léčbě reakcí na infuzi / reakcí v místě vpichu jsou uvedena v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití v SmPC a v edukačním materiálu o dávkování přípravku.

11. PŘERUŠENÍ PODÁVÁNÍ U PACIENTŮ SE SJIA A PJIA

Informace o přerušení podávání u pacientů se sJIA a pJIA jsou uvedeny v bodě 4.2 SmPC Dávkování a způsob podání.

12. DÁVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ

Výpočty dávky pro všechny indikace a formy (IV a SC) jsou uvedeny v edukačním materiálu o dávkování přípravku a v bodě 4.2 SmPC.

13. HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Podrobnosti o hlášení najdete na <https://nezadouciucinky.sukl.cz/>. Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, Odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Vzhledem k tomu, že tocilizumab je biologické léčivo, je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže.

Tato informace může být také hlášena společnosti (viz kontaktní údaje výrobce).

Název léčivého přípravku a číslo šarže musí být jasně vyznačeno v pacientově dokumentaci.

Více informací naleznete v příslušném SmPC léčivého přípravku s obsahem tocilizumabu, které je dostupné na https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/

Úplné informace o všech možných nežádoucích účincích jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku nebo příbalové informaci, které jsou k dispozici na webových stránkách Evropské lékové agentury (www.ema.europa.eu) a Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).

14. OBECNÁ DOPORUČENÍ

Každému pacientovi musí být před zahájením léčby předán Informační balíček pro pacienta, jehož součástí je:

- Karta pacienta
- Brožura pro pacienta

Před podáním přípravku s obsahem tocilizumabu se zeptejte pacienta nebo jeho rodičů / zákonných zástupců, zda pacient:

- má infekci, léčí se kvůli infekci nebo měl opakující se infekce

- má projevy infekce, jako je horečka, kašel, bolest hlavy nebo celkový pocit nevolnosti
- má herpes zoster nebo jakoukoliv jinou kožní infekci s otevřenými ranami
- měl jakoukoliv alergickou reakci na předchozí léky včetně přípravku s obsahem tocilizumabu
- má diabetes či jiné rizikové faktory, které ho mohou predisponovat k infekcím
- má tuberkulózu (TBC) nebo byl v úzkém styku s osobou, která měla TBC
 - Stejně jako je doporučeno u jiné biologické léčby revmatoidní artritidy, pacienti mají být před zahájením léčby vyšetřeni na přítomnost latentní TBC. Pacienti s latentní TBC mají být před zahájením léčby přípravkem s obsahem tocilizumabu léčeni standardní antimykobakteriální terapií.
- užívá jiné biologické přípravky k léčbě revmatoidní artritidy nebo atorvastatin, blokátory vápníkových kanálů, teofylin, warfarin, fenytoin, cyklosporin, methylprednisolon, dexamethason nebo benzodiazepiny
- měl nebo má virovou hepatitidu nebo jakékoliv jiné jaterní onemocnění
- měl gastrointestinální vředové onemocnění nebo divertikulitidu
- byl nedávno očkovan nebo plánuje jakékoliv očkování
- má nádorové onemocnění, kardiovaskulární rizikové faktory (např. zvýšený krevní tlak a vysoký cholesterol) či středně závažné až závažné onemocnění ledvin
- má nepolevující bolesti hlavy.

Těhotenství: Ženy ve fertilním věku musí během léčby a 3 měsíce po jejím ukončení používat účinnou metodu antikoncepce. Tocilizumab nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení: Není známo, zda je tocilizumab vylučován do lidského mateřského mléka. Při rozhodování, zda pokračovat v kojení / přerušit kojení nebo pokračovat v léčbě/ přerušit léčbu, je nutné vzít v úvahu prospěch z kojení pro dítě a prospěch léčby pro matku.