

BROȘURĂ PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Broșură pentru profesioniștii din domeniul sănătății referitoare la tratamentul cu medicamentul RoActemra pentru următoarele indicații:

- poliartrită reumatoidă (PR) [administrare intravenoasă sau subcutanată]
- arterită cu celule gigante (ACG) [administrare subcutanată]
- artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp, denumită și poliartrită juvenilă idiopatică) [administrare intravenoasă sau subcutanată]
- artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs) [administrare intravenoasă sau subcutanată]
- sindromul de eliberare de citokine (SEC) indus de terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T), sever sau care pune viața în pericol [administrare intravenoasă]
- RoActemra este indicat pentru tratamentul bolii Coronavirus 2019 (COVID-19) la adulții cărora li se administrează corticosteroizi sistemici și care necesită administrare suplimentară de oxigen sau ventilare mecanică

Acest material educațional reprezintă o condiție obligatorie a autorizației de punere pe piață pentru medicamentul RoActemra și conține informații importante privind siguranța pe care trebuie să le cunoașteți înainte și în timpul tratamentului cu medicamentul RoActemra. Această Broșură adresată profesioniștilor din domeniul sănătății trebuie citită împreună cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului RoActemra (disponibil online la adresa www.ema.europa.eu), precum și cu Ghidul de doze și administrare a medicamentului RoActemra și Broșura pentru pacient (disponibile online la www.e-roche.ro) deoarece conțin informații importante despre medicamentul RoActemra, inclusiv Instrucțiuni de utilizare.

1. **OBIECTIVE**

Acest material educational conține recomandări în scopul reducerii la minimum și prevenirii riscurilor importante asociate administrării medicamentului RoActemra la pacienții cu poliatrită reumatoidă, arterită cu celule gigante, artrită idiopatică juvenilă poliarticulară, artrită idiopatică juvenilă sistemică și sindrom de eliberare de citokine (SEC) indus de terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T), sever sau care pune viața în pericol (intravenos).

Consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului înainte de a prescrie, prepara și administra medicamentul RoActemra.

2. **INFECȚII GRAVE**

La pacienții cărora li se administrează medicamente imunosupresoare, inclusiv medicamentul RoActemra, au fost raportate infecții grave și, uneori, infecții letale. Informați pacienții și părinții/reprezentanții legali ai pacienților despre faptul că medicamentul RoActemra poate scădea rezistența organismului la infecții. Instruiți pacientul și părinții/reprezentanții legali ai acestuia **să solicite imediat asistență medicală** în cazul în care apar semne sau simptome care sugerează o infecție, pentru a asigura evaluarea promptă și un tratament adecvat.

Tratamentul cu medicamentul RoActemra nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active sau suspectate. Medicamentul RoActemra poate atenua semnele și simptomele infecției acute, întârziind diagnosticul. Medicii trebuie să aplice măsuri adecvate pentru combaterea infecțiilor grave. Vă rugăm citiți secțiunea Atenționări și precauții speciale pentru utilizare (RCP, secțiunea 4.4) pentru informații suplimentare.

3. **COMPLICAȚII ALE DIVERTICULITEI (INCLUSIV PERFORAȚIA GASTRO-INTESTINALĂ)**

Informați pacienții și părinții/reprezentanții legali ai pacienților despre faptul că unii dintre pacienții care au fost tratați cu medicamentul RoActemra au prezentat reacții adverse grave la nivelul stomacului și intestinului. **Instruiți** pacienții și părinții/reprezentanții legali ai pacienților **să solicite imediat asistență medicală** în cazul în care apar semne sau simptome, precum durere abdominală severă și persistentă, hemoragie și/sau modificări inexplicabile ale tranzitului intestinal asociate cu febră, pentru a se asigura evaluarea promptă și tratamentul adecvat.

Medicamentul RoActemra trebuie administrat cu atenție la pacienții cu istoric de ulcerație intestinală sau diverticulită care poate fi asociată cu perforație gastro-intestinală. Vă rugăm citiți secțiunea Atenționări și precauții speciale pentru utilizare (RCP, secțiunea 4.4) pentru informații suplimentare.

4. **DIAGNOSTICUL DE SINDROM DE ACTIVARE MACROFAGICĂ (SAM) ÎN AIJS**

Sindromul de activare macrofagică (SAM) este o tulburare gravă care pune viața în pericol și care se poate dezvolta la pacienții cu AIJs.

În prezent nu există criterii de diagnostic definitiv acceptate, deși criterii preliminare au fost publicate¹.

Diagnosticul diferențial al SAM este extins datorită tulburărilor multi-sistem ale bolii și naturii non-specifice a celor mai importante manifestări clinice, care includ febra, hepato-splenomegalia și citopenia. De aceea, obținerea rapidă a unui diagnostic clinic este frecvent dificilă. Alte manifestări ale SAM includ tulburări neurologice și valori anormale ale testelor de laborator, inclusiv hipofibrinogenemie. Tratamentul cu ciclosporină și glucocorticoizi a fost raportat ca fiind un succes în SAM.

Severitatea complicației, faptul că pune viața în pericol, împreună cu dificultățile frecvente în obținerea unui diagnostic rapid, necesită o monitorizare corespunzătoare și o atenție deosebită în gestionarea pacienților cu AIJs activă.

4.1 INHIBIȚIA IL-6 ȘI SAM

Unele rezultate ale testelor de laborator asociate cu administrarea medicamentului RoActemra și legate de inhibarea IL-6 sunt similare cu unele rezultate ale testelor de laborator asociate diagnosticului de SAM (de exemplu scăderea numărului de leucocite, neutrofile, trombocite, scăderea nivelului fibrinogenului seric și a vitezei de sedimentare a hematiilor, toate apărând în special în săptămâna care urmează administrării medicamentului RoActemra). Nivelurile feritinei scad frecvent când se administrează medicamentul RoActemra, însă frecvent cresc în SAM și, de aceea, poate fi un parametru de laborator util în diagnosticul diferențial.

Semnele și simptomele clinice caracteristice ale SAM (tulburări ale sistemului nervos central, hemoragia și hepatosplenomegalia), atunci când sunt prezente, sunt utile în stabilirea diagnosticului de SAM în contextul inhibării IL-6. Experiența clinică și starea clinică a pacientului, împreună cu momentul efectuării testelor de laborator în relație cu administrarea medicamentului RoActemra, trebuie să orienteze interpretarea rezultatelor de laborator și semnificația potențială în stabilirea diagnosticului de SAM.

În studiile clinice, medicamentul RoActemra nu a fost studiat la pacienți în timpul unui episod activ de SAM.

5. TULBURĂRI HEMATOLOGICE: TROMBOCITOPENIA ȘI RISCUL POTENȚIAL DE SÂNGERARE ȘI/SAU NEUTROPENIA

După tratamentul cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu metotrexat (MTX), au apărut scăderi ale numărului de neutrofile și trombocite. Pacienții care au fost tratați anterior cu un inhibitor TNF pot prezenta un risc crescut de neutropenie. Neutropenia severă poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a infecțiilor grave, deși, în studiile clinice cu medicamentul RoActemra efectuate până în prezent, nu a existat o asociere clară între scăderea numărului neutrofilelor și apariția infecțiilor grave.

Inițierea tratamentului nu este recomandată la pacienții care nu au fost tratați anterior cu medicamentul RoActemra, dacă aceștia prezintă un număr absolut de neutrofile (NAN) sub $2 \times 10^9/l$. Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare tratamentul cu medicamentul RoActemra la pacienți cu număr scăzut de trombocite (și anume, numărul trombocitelor sub $100 \times 10^3/\mu l$). Continuarea tratamentului nu este recomandată la pacienții care ajung la un NAN $< 0,5 \times 10^9/l$ sau un număr al trombocitelor $< 50 \times 10^3/\mu l$.

Monitorizare:

- La pacienții cu PR și ACG, neutrofilele și trombocitele trebuie să fie monitorizate timp de 4 până la 8 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior, conform cu practica clinică standard.
- La pacienții cu AIJs și AIJp, neutrofilele și trombocitele trebuie să fie monitorizate în momentul celei de-a doua perfuzii și ulterior, conform cu regulile de bună practică în studiul clinic.

Recomandări suplimentare privind neutropenia și trombocitopenia se găsesc în secțiunea 4.4 a Rezumatului caracteristicilor produsului, Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.

Informații suplimentare privind ajustarea dozelor se găsesc în secțiunea 4.2 a Rezumatului caracteristicilor produsului, Doze și mod de administrare.

6. HEPATOTOXICITATE

În timpul tratamentului cu RoActemra au fost raportate frecvent creșteri tranzitorii sau intermitente, ușoare și moderate ale valorilor transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.8 din Rezumatul caracteristicilor produsului). O

creșterea a frecvenței de apariție a valorilor crescute a fost observată atunci când RoActemra, a fost administrat în asociere cu medicamente potențial hepatotoxice (de exemplu, MTX). Atunci când este indicat clinic, trebuie luate în considerare alte teste ale funcției hepatice, inclusiv cele pentru bilirubină.

La pacienții tratați cu RoActemra, au fost observate cazuri de leziuni hepatice grave induse medicamentos, inclusiv insuficiență hepatică acută, hepatită și icter (vezi pct. 4.8 din Rezumatul caracteristicilor produsului).

Cazurile de leziuni hepatice severe au apărut într-un interval de 2 săptămâni până la peste 5 ani de la inițierea tratamentului cu RoActemra. Au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică, care au necesitat transplant hepatic.

Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare administrarea RoActemra la pacienții cu valori ale ALT sau AST > 1,5 x LSN. Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu valori inițiale ale ALT sau AST > 5 x LSN.

Monitorizare:

- La pacienții cu PR, ACG, AIJs și AIJp, ALT/AST trebuie monitorizate la interval de 4 până la 8 săptămâni pentru primele 6 luni de tratament, apoi la interval de 12 săptămâni.
- Pentru modificările de doze, incluzând întrerupererea tratamentului cu RoActemra, recomandate pe baza valorilor transaminazelor, vezi pct. 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului.
- Pentru creșteri ale valorilor ALT sau AST > 3–5 x LSN, confirmate prin teste repetate, tratamentul cu RoActemra trebuie întrerupt.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm citiți secțiunile 4.2 Doze și mod de administrare, 4.4 Atenționări și precauții pentru utilizare și 4.8 Reacții adverse din Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

7. CREȘTERI ALE PARAMETRILOR LIPIDICI ȘI RISCUL POTENȚIAL DE EVENIMENTE CARDIOVASCULARE/CEREBROVASCULARE

La pacienții tratați cu medicamentul RoActemra au fost observate creșteri ale parametrilor lipidici, inclusiv colesterol total, lipoproteine cu densitate mică (LDL), lipoproteine cu densitate mare (HDL) și trigliceride.

Monitorizare:

- Evaluarea parametrilor lipidici trebuie efectuată timp de 4 sau 8 săptămâni după inițierea tratamentului cu medicamentul RoActemra.

Pacienții trebuie tratați în conformitate cu ghidurile clinice locale pentru abordarea terapeutică a hiperlipidemiei. Pentru informații suplimentare, vă rugăm citiți secțiunile 4.4 Atenționări și precauții pentru utilizare și 4.8 Reacții adverse din Rezumatul caracteristicilor produsului.

8. MALIGNITATE

Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de malignitate. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie conștienți de măsurile corecte și precoce pentru diagnosticul și tratamentul bolilor maligne.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm citiți secțiunile 4.4 Atenționări și precauții pentru utilizare și 4.8 Reacții adverse din Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

9. TULBURĂRI DEMIELINIZANTE

Medicii trebuie să fie atenți la simptomele care indică un risc potențial pentru declanșarea unor noi tulburări demielinizante centrale. Nu este cunoscut, în prezent, potențialul de apariție a demielinizării centrale în cazul tratamentului cu medicamentul RoActemra. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie conștienți de măsurile corecte și precoce pentru diagnosticul și tratamentul bolilor demielinizante. Pentru informații suplimentare, vă rugăm citiți secțiunea 4.4 Atenționări și precauții pentru utilizare din Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

10. REAȚII ASOCIATE PERFUZIEI/LA NIVELUL LOCULUI DE INJECTARE

În timpul administrării medicamentului RoActemra pot apare reacții severe asociate perfuziei/la nivelul locului de injectare. Recomandări privind abordarea reacțiilor asociate perfuziei/la nivelul locului de injectare se găsesc în secțiunea 4.4 Atenționări și precauții pentru utilizare din Rezumatul Caracteristicilor Produsului, precum și în Ghidul cu privire la doze și administrarea medicamentului RoActemra.

11. ÎNTRERUPEREA TRATEMENTULUI CU ROACTEMRA ÎN AIJS ȘI AIJP

Recomandări privind întreruperea tratamentului cu RoActemra în AIJs și AIJp se găsesc în secțiunea 4.2 Doze și mod de administrare din Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

12. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Calcularea dozelor recomandate pentru toate indicațiile, pentru RoActemra i.v. și s.c. se găsesc în Ghidul cu privire la doze și administrarea medicamentului RoActemra și în secțiunea 4.2 Doze și mod de administrare din Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

Copii și adolescenți

- Siguranța și eficacitatea RoActemra cu administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 1 an nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.
- O schimbare a dozei trebuie să fie bazată doar pe o modificare consistentă a greutatei corporale a pacientului pe parcursul timpului.
- Stiloul injector (ACTPen) preumplut nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu vârsta < 12 ani, deoarece există un risc potențial de injectare intramusculară din cauza stratului mai subțire al țesutului subcutanat.

Pacienții cu AIJs

Pacienții trebuie să aibă o greutate corporală de cel puțin 10 kg când li se administrează subcutanat RoActemra.

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul seriei medicamentului administrat trebuie înregistrat clar.

13. APEL LA RAPORTAREA REACȚIILOR ADVERSE SUSPECTATE

Este important să raportați orice reacții adverse suspectate, asociate cu administrarea medicamentului RoActemra, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a

Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478 -RO
Fax: +4 0213 163 497
tel: + 4 021 317 11 02
e-mail: adr@anm.ro
www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

Roche Romania SRL

Departamentul de Farmacovigilență
Bulevardul Poligrafiei nr. 1A, Cladirea Ana Tower, etaj 15, Sector 1
013704 București, România
Tel: +4021 206 47 48
Fax: +4037 200 32 90
Email: romania.drug_safety@roche.com

Prin raportarea reacțiilor adverse, puteți furniza mai multe informații referitoare la profilul de siguranță al acestui medicament.

Pentru informații complete referitoare la toate reacțiile adverse posibile, vă rugăm să citiți rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și prospectul, disponibile în toate limbile UE/SEE în website-ul Agenției Europene a Medicamentului (www.ema.europa.eu).

14. RECOMANDĂRI GENERALE

Înainte de administrarea medicamentului RoActemra, întrebați pacienții și părinții/reprezentanții legali ai pacienților dacă pacientul:

- Are o infecție, este în tratament pentru o infecție sau a prezentat în antecedente infecții frecvente
- Prezintă semne ale unei infecții, cum este febra, tusea sau cefaleea sau o stare generală de rău
- Are herpes zoster sau oricare alte infecții ale pielii cu leziuni deschise
- A prezentat orice reacție alergică la medicații anterioare, inclusiv la medicamentul RoActemra
- Are diabet zaharat sau alte afecțiuni asociate, care îl (o) pot predispune la infecții
- Are tuberculoză (TBC) sau a fost în contact direct cu un bolnav de TBC
 - Așa cum este recomandat și pentru alte tratamente biologice utilizate în poliartrita reumatoidă, pacienții trebuie testați pentru infecția TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu medicamentul RoActemra. Pacienții cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu medicamentul RoActemra.
- Se află în tratament cu alte medicamente biologice pentru tratamentul PR sau cu medicamente, cum sunt atorvastatină, blocante ale canalelor de calciu, teofilină, warfarină, fenitoină, ciclosporină sau benzodiazepine
- A avut sau are hepatită virală sau orice altă afecțiune hepatică

- Are antecedente de ulcer gastro-intestinal sau diverticulită
- A fost vaccinat recent sau este programat pentru vaccinare
- Are cancer, prezintă factori de risc cardiovascular cum ar fi tensiune arterială crescută și valori crescute ale colesterolului sau afectarea moderată până la severă a funcției renale
- Prezintă cefalee persistentă.

Sarcina: Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului (și timp de 3 luni după tratament). Medicamentul RoActemra nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea: Nu se cunoaște dacă tocilizumab se excretează în laptele uman. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu medicamentul RoActemra, trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Pacienții și părinții/reprezentanții legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală dacă în timpul sau după tratamentul cu RoActemra apar semne/simptome care sugerează infecția tuberculoasă (de exemplu, tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate).

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