

RoActemra® (tocilizumab)

Broschyr för hälso- och sjukvårdspersonal för följande indikationer:

- Reumatoid artrit [intravenöst och subkutant]
- Jättecellsartrit [subkutant]
- Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (även kallat juvenil idiopatisk polyartrit) [intravenöst eller subkutant]
- Systemisk juvenil idiopatisk artrit [intravenöst eller subkutant]
- Kimerisk antigenreceptor (CAR) T-cells-inducerat allvarligt eller livshotande cytokinfrisättningssyndrom [intravenöst]
- Behandling av coronavirussjukdom 2019 (covid-19) hos vuxna som får systemiska kortikosteroider och som kräver kompletterande syrgastillförsel eller mekanisk ventilation

Denna broschyr för hälso- och sjukvårdspersonal är ett krav för marknadsgodkännandet av RoActemra och innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste känna till innan och under behandling med RoActemra. Broschyren för hälso- och sjukvårdspersonal ska läsas tillsammans med RoActemra produktresumé [www.fass.se] och RoActemra administreringsanvisning som tillhandahålls med detta dokument [även tillgänglig på www.fass.se] eftersom den innehåller viktig information om RoActemra inklusive användarinstruktioner.

Granskat av Läkemedelsverket: 2022-04-07

1. SYFTE

Detta material innehåller rekommendationer för att minska eller förebygga viktiga risker med RoActemra hos patienter med reumatoid artrit, jättecellsarterit, polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, systemisk juvenil idiopatisk artrit eller kimerisk antigenreceptor (CAR) T-cells-inducerat allvarligt eller livshotande cytokinfrisättningssyndrom [intravenöst] samt vid behandling av coronavirussjukdom (covid-19) [intravenöst].

Konsultera produktresumén innan RoActemra förskrivs, bereds eller administreras.

2. ALLVARLIGA INFEKTIONER

Allvarliga och ibland dödliga infektioner har rapporterats hos patienter som får immunosuppressiva medel inklusive RoActemra. Informera patienter och föräldrar/vårdnadshavare om att RoActemra kan försämra patientens motståndskraft mot infektioner. Patienter och föräldrar/vårdnadshavare ska instrueras att **omedelbart kontakta sjukvårdspersonal** om några tecken eller symtom som tyder på infektion uppstår, för att säkerställa snabb utredning och lämplig behandling.

Behandling med RoActemra ska inte initieras hos patienter med aktiva eller misstänkta infektioner. RoActemra kan försvaga tecken och symtom på akut infektion, vilket kan fördröja fastställande av diagnosen. Tidiga och lämpliga åtgärder ska vidtas för att behandla allvarliga infektioner. Se Varningar och försiktighet (produktresumén avsnitt 4.4) för ytterligare information.

3. KOMPLIKATIONER AV DIVERTIKULIT (INKLUSIVE GASTROINTESTINAL PERFORMANCE)

Informera patienter och föräldrar/vårdnadshavare till patienter att vissa patienter som har behandlats med RoActemra har fått allvarliga biverkningar i magen och tarmarna. **Instruera** patienterna och föräldrar/vårdnadshavare till patienter att **omedelbart söka medicinsk rådgivning** om tecken eller symtom på svår, ihållande buksmärta, blödning och/eller oförklarlig ändring i tarmtömningsvanor med feber uppkommer för att säkerställa snabb utredning och att lämplig behandling sätts in.

RoActemra bör användas med försiktighet hos patienter med tidigare sjukdomshistoria av sår i tarm eller divertikulit vilket kan förknippas med tarmperforation. Se Varningar och försiktighet (produktresumén avsnitt 4.4) för ytterligare information.

4. DIAGNOS AV MAS VID SJIA

Makrofagaktiveringssyndrom (MAS) är ett allvarligt livshotande tillstånd som kan utvecklas hos patienter med SJIA.

Det finns för närvarande inga allmänt accepterade, definitiva diagnoskriterier även om preliminära kriterier har publicerats.¹

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

Differentialdiagnoserna till MAS är många på grund av att syndromet orsakar varierande förändringar i flera organsystem och att de mest framträdande kliniska symtomen, däribland feber, hepatosplenomegali och cytopeni, är ospecifika. Detta medför att det ofta är svårt att snabbt ställa en klinisk diagnos. Andra drag vid MAS inkluderar neurologiska förändringar och avvikande laboratorievärden, däribland hypofibrinogenemi. Framgångsrik behandling av MAS med ciklosporin och glukokortikoider har rapporterats.

Eftersom denna komplikation är allvarlig och livshotande, och att det ofta är svårt att ställa en snabb diagnos, är det viktigt att patienter med aktiv SJIA övervakas noga och vårdas omsorgsfullt.

4.1 IL-6 HÄMNING OCH MAS

Vissa av de laboratorieavvikelser som är associerade med RoActemra-administrering på grund av den hämmande effekten på IL-6, liknar vissa av de laboratorieavvikelser som är associerade med MAS (t.ex. minskning av antalet leukocyter, neutrofiler och trombocyter samt sänkning av serumfibrinogen och sänka, vilka samtliga uppträder tydligast inom en vecka efter administrering av RoActemra). Ferritinnivån sjunker ofta vid administrering av RoActemra men stiger ofta vid MAS och kan därför vara en användbar åtskiljande laboratorieparameter.

Karaktäristiska kliniska fynd vid MAS (CNS-dysfunktion, blödning och hepatosplenomegali) är, om de föreligger, användbara för att etablera diagnosen MAS vid medicinering med IL-6-hämmande medel. Klinisk erfarenhet och patientens kliniska status, tillsammans med tidpunkten för laboratorieproverna i förhållande till administreringen av RoActemra, måste vägleda tolkningen av dessa laboratoriedata och deras potentiella betydelse vid diagnostisering av MAS.

I kliniska prövningar har RoActemra inte studerats hos patienter under en episod med aktivt MAS.

5. HEMATOLOGISKA AVVIKELSER: TROMBOCYTOPENI OCH POTENTIELL RISK FÖR BLÖDNING OCH/ELLER NEUTROPENI

Minskning i antal neutrofiler och trombocyter har förekommit efter behandling med RoActemra 8 mg/kg i kombination med metotrexat. Det kan finnas en ökad risk för neutropeni hos patienter som tidigare behandlats med en TNF-hämmare. Allvarlig neutropeni kan vara associerad med en ökad risk för allvarliga infektioner, dock har det hittills inte funnits något klart samband mellan minskning i neutrofiler och förekomsten av allvarliga infektioner i kliniska studier med RoActemra.

Hos patienter som inte tidigare behandlats med RoActemra rekommenderas det inte att inleda behandling med RoActemra hos patienter med ett absolut antal neutrofiler (ANC) $< 2 \times 10^9/l$. Försiktighet ska iakttagas vid övervägande att inleda behandling med RoActemra hos patienter med lågt antal trombocyter (det vill säga trombocytantal $< 100 \times 10^3/\mu l$). Hos patienter som utvecklar ett ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ eller ett trombocytantal $< 50 \times 10^3/\mu l$ rekommenderas inte fortsatt behandling.

Monitorering:

- Hos patienter med RA och GCA bör antalet neutrofiler och trombocyter monitoreras 4 till 8 veckor efter behandlingens början och därefter enligt gällande klinisk praxis.

- Hos patienter med sJIA eller pJIA bör nivåer av neutrofiler och trombocyter övervakas vid det andra administrationstillfället och därefter i enlighet med god klinisk praxis.

Ytterligare rekommendationer angående neutropeni och trombocytopeni finns i avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet i produktresumén.

Information om dosjustering och ytterligare monitorering finns i avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt i produktresumén.

6. HEPATOTOXICITET

Vid behandling med RoActemra har övergående eller återkommande lätta till måttliga förhöjningar av levertransaminaser rapporterats som vanligt förekommande (se avsnitt 4.8 i produktresumén). En ökad frekvens av dessa förhöjningar observerades när potentiella levertoxiska läkemedel (t.ex. metotrexat) användes i kombination med RoActemra. När det är kliniskt indicerat, bör andra leverfunktionstester inklusive mätning av bilirubin övervägas.

Allvarliga fall av läkemedelsinducerade leverskador, inklusive akut leversvikt, hepatit och ikterus har observerats vid användning av RoActemra (se avsnitt 4.8 i produktresumén). Allvarlig leverskada inträffade inom tidsintervallet 2 veckor till mer än 5 år efter att behandling med RoActemra inletts. Fall av leversvikt som krävt levertransplantation har rapporterats.

Försiktighet bör iaktas vid övervägande att inleda behandling med RoActemra hos patienter med förhöjning av ALAT eller ASAT > 1,5 x ULN. Hos patienter med ALAT eller ASAT > 5 x ULN innan behandlingen inleds, rekommenderas inte att inleda behandling.

Monitorering:

- Hos patienter med RA, GCA, pJIA och sJIA bör ALAT/ASAT monitoreras var 4:e till 8:e vecka under behandlingens första 6 månader och därefter var 12:e vecka.
- För rekommenderade dosjusteringar, inklusive utsättning av RoActemra, på grund av transaminasnivåer, se avsnitt 4.2 i produktresumén.
- För ALAT- eller ASAT-förhöjningar > 3-5 x ULN, bekräftade med upprepade provtagning, bör behandlingen med RoActemra avbrytas.

Se avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt, 4.4 Varningar och försiktighet samt 4.8 Biverkningar i produktresumén för ytterligare information.

7. FÖRHÖJDA LIPIDNIVÅER OCH POTENTIELL RISK FÖR KARDIOVASKULÄRA/CEREBROVASKULÄRA HÄNDELSER

Förhöjningar av lipidparametrar inkluderande total-kolesterol, LDL (low-density lipoprotein), HDL (high-density lipoprotein) och triglycerider observerades hos patienter som behandlats med RoActemra.

Monitorering:

- Lipidparametrar bör mätas 4 till 8 veckor efter att behandling med RoActemra påbörjats.

Patienter bör omhändertas enligt lokala kliniska riktlinjer för behandling av hyperlipidemi. Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet och 4.8 Biverkningar i produktresumén för ytterligare information.

8. MALIGNITETER

Immunomodulerande läkemedel kan öka risken för malignitet. Sjukvårdspersonal bör vara medvetna om behovet av att snabba och lämpliga åtgärder vidtas för att diagnostisera och behandla maligniteter.

Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet och 4.8 Biverkningar i produktresumén för ytterligare information.

9. DEMYELINISERINGSRUBBNINGAR

Läkare bör vara uppmärksamma på symtom som kan tyda på nydebuterade centrala demyeliniseringsrubbningsar. Sjukvårdspersonal bör vara medvetna om behovet av att snabba och lämpliga åtgärder vidtas för att diagnostisera och behandla demyeliniseringsrubbningsar. Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet i produktresumén för ytterligare information.

10. INFUSIONS-/INJEKTIONSREAKTIONER

Allvarliga reaktioner vid injektions-/infusionsstället kan förekomma när RoActemra administreras. Rekommendationer för hantering av infusions-/injektionsreaktioner finns i under Varningar och försiktighet, avsnitt 4.4, i RoActemras produktresumé samt i RoActemra administreringsanvisning.

11. AVBRYTANDE AV BEHANDLING VID SJIA OCH PJIA

Rekommendationer för avbrytande av behandling hos patienter med sJIA och pJIA finns i avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt i produktresumén.

12. DOSERING OCH ADMINISTRERINGSSÄTT

Beräkningar av dos för samtliga indikationer och läkemedelsformer (intravenös och subkutan) finns i RoActemra administreringsanvisning samt i avsnitt 4.2 i produktresumén.

Pediatriska patienter

- Säkerhet och effekt av subkutan RoActemra hos barn från födsel till yngre än 1 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.
- En justering av dosen bör endast baseras på en bestående förändring i patientens kroppsvikt över tid.
- Den förfyllda injektionspennan ska inte användas för att behandla patienter under 12 års ålder eftersom det finns en potentiell risk för intramuskulär injektion, på grund av ett tunnare lager av subkutan vävnad.

Patienter med sJIA

Patienter måste ha en kroppsvikt på minst 10 kg när RoActemra ges subkutan.

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och batchnumret (Sats/Lot) på det administrerade läkemedlet tydligt anges i patientens journal.

13. RAPPORTERING AV MISSTÄNKTA BIVERKNINGAR

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

För fullständig information om möjliga biverkningar, se www.fass.se.

14. ALLMÄNNA REKOMMENDATIONER

Innan du administrerar RoActemra, fråga patienten eller föräldradrar/vårdgivare om patienten:

- har en infektion, behandlas för en infektion eller tidigare haft återkommande infektioner
- har tecken på infektion såsom feber, hosta eller huvudvärk, eller inte känner sig bra
- har herpes zoster eller annan hudinfektion med öppna sår
- har haft någon typ av allergisk reaktion mot tidigare läkemedel, inklusive RoActemra
- har diabetes eller något annat underliggande tillstånd som kan göra att de lätt drabbas av infektioner
- har tuberkulos eller om de har varit i nära kontakt med någon som har/har haft tuberkulos
 - I likhet med det som rekommenderas för andra biologiska behandlingar vid RA bör patienterna undersökas för latent tuberkulosinfektion innan behandling med RoActemra sätts in. Patienter med latent tuberkulos bör behandlas med antimykobakteriell standardterapi innan behandling med RoActemra sätts in.
- tar andra biologiska läkemedel mot RA eller atorvastatin, kalciumhämmare, teofyllin, warfarin, fenytoin, ciklosporin, metylprednisolon, dexametason eller bensodiazepiner
- har haft eller har virushepatit eller annan leversjukdom
- tidigare har haft magsår eller divertikulit
- nyligen har vaccinerat sig eller planerar att låta vaccinera sig
- har cancer, riskfaktorer för hjärt- kärlsjukdom såsom högt blodtryck eller förhöjda kolesterolvärden eller har måttliga till allvarliga njurfunktionsproblem
- har ihållande huvudvärk

Graviditet: Kvinnliga fertila patienter måste använda effektivt preventivmedel under behandling (och upp till 3 månader efter). RoActemra ska inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt.

Amning: Det är inte känt om tocilizumab utsöndras i human bröstmjolk. Ett beslut om huruvida amning respektive behandling med RoActemra ska fortgå eller avbrytas ska tas med hänsyn till barnets nytta av att ammas och kvinnans nytta av behandling med RoActemra.

Patienter och föräldrar/vårdnadshavare till patienter med sJIA och pJIA, bör rådask att söka medicinsk rådgivning om tecken eller symtom (t.ex. ihållande hosta, avmagring/viktninskning, subfebrilitet) på tuberkulos uppstår under eller efter behandling med RoActemra.