

RoActemra® (tosilitsumabi)

Opas terveydenhuollon ammattilaisille seuraavista käyttöaiheista:

- nivelreuma (laskimoon tai ihon alle)
- jättisoluarteriitti (ihon alle)
- lasten aktiivinen polyartriitti (laskimoon tai ihon alle)
- lasten aktiivinen yleisoireinen lastenreuma (laskimoon tai ihon alle)
- kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) ilmentävien T-solujen aikaansaama vaikea-asteinen tai hengenvaarallinen sytokiinien vapautumisoireyhtymä (laskimoon).

Tämä opas terveydenhuollon ammattilaisille on laadittu RoActemra-valmisteen myyntiluvan ehtona. Oppaassa on tärkeitä turvallisuutta koskevia tietoja, joista sinun on oltava tietoinen ennen RoActemra-hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Luethan tämän oppaan lisäksi RoActemran valmisteyhteenvedon ja ja RoActemra-annostusoppaan, sillä niissä on tärkeitä tietoja RoActemra-valmisteesta sekä sen käyttöohjeet.

1. TAVOITE

Näissä materiaaleissa kuvataan suositukset RoActemra-valmisteen tärkeiden riskien minimoimiseksi tai estämiseksi potilailla, jotka sairastavat nivelreumaa, jättisoluarteriittia, lasten aktiivista polyartriittia, lasten aktiivista yleisoireista lastenreumaa tai kimeeristä antigeneireseptoria (CAR) ilmentävien T-solujen aikaansaamaa vaikea-asteista tai hengenvaarallista sytokiinien vapautumisoireyhtymää [laskimoon].

Lue valmisteyhteenveto ennen kuin määrät, valmistelet annettavaksi tai annat RoActemraa potilaalle.

2. VAKAVAT INFEKTIOT

Immunosuppressiivisia lääkkeitä, RoActemra mukaan lukien, saaneilla potilailla on raportoitu vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita infektioita. Kerro potilaalle ja potilaan vanhemmille/huoltajille, että RoActemra saattaa heikentää potilaan vastustuskykyä infektioita vastaan. Kehota potilasta ja hänen vanhempiaan/huoltajiaan hakeutumaan heti lääkäriin, jos infektiin viittaavia oireita tai löydöksiä ilmenee, jotta ne voidaan tutkia nopeasti ja aloittaa sopiva hoito.

RoActemra-hoitoa ei pidä aloittaa potilailla, joilla on aktiivinen infektio tai joilla epäillään infektiota. RoActemra saattaa vähentää akuutin infektion oireita ja löydöksiä ja siten viivästyttää diagnoosia. Vakavien infektioiden hoitoon on käynnistettävä oikea-aikaiset ja tarkoituksenmukaiset toimenpiteet. Katso lisätietoja valmisteyhteenvedon kohdasta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

3. YLIHERKKYYSREAKTIOT

Kerro potilaalle ja potilaan vanhemmille/huoltajille, että laskimoon ja ihon alle annetun RoActemra-hoidon yhteydessä on raportoitu vakavia allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaksiaa. Tällaiset reaktiot voivat olla vaikeampiasteisia, ja ne voivat johtaa kuolemaan, jos potilaalla on aiempien RoActemra-hoitokertojen aikana ollut allergisia reaktioita, vaikka potilas olisi saanut esilääkityksenä steroideja ja antihistamiineja. Allergiset reaktiot ilmenevät useimmiten infuusion tai injektion aikana tai 24 tunnin kuluessa RoActemran annon jälkeen. Allergisia reaktioita voi kuitenkin ilmetä milloin tahansa.

Laskimoon annettavan RoActemra-hoidon aikana on myyntiluvan saamisen jälkeen raportoitu kuolemaan johtanutta anafylaksiaa.

Kehota potilasta ja potilaan vanhempia/huoltajia **hakeutumaan heti lääkäriin**, jos potilaalle ilmaantuu systeemiseen allergiseen reaktioon viittaavia oireita tai löydöksiä, jotta ne voidaan tutkia nopeasti ja aloittaa tarkoituksenmukainen hoito.

Potilasta on tarkkailtava laskimoon annettavan RoActemra-infuusion aikana, jotta voidaan havaita yliherkkyysoireiden, myös anafylaksian, oireet ja löydökset.

Jos potilaalle ilmaantuu anafylaktinen reaktio tai muu vakava yliherkkyysoire, RoActemran anto laskimoon tai ihon alle on heti lopetettava, tarkoituksenmukainen hoito on aloitettava ja RoActemra-hoito on lopetettava pysyvästi.

Nivelreumaa, lasten aktiivista polyartriittia, aktiivista yleisoireista lastenreumaa ja jättisoluarteriittia sairastavien potilaiden hoidossa on arvioitava, voiko potilas itse pistää RoActemran ihon alle kotona. **Kehota** potilasta tai potilaan vanhempia/huoltajia **hakeutumaan heti lääkäriin**, jos potilaalle ilmaantuu RoActemran saamisen jälkeen allergiseen reaktioon viittaavia oireita. Heille on kerrottava myös, että seuraavaa annosta **ei saa** pistää ennen kuin oireista on kerrottu lääkärille **JA** lääkäri on kehottanut pistämään seuraavan annoksen.

4. DIVERTIKULIITIN KOMPLIKAATIOT (MUKAAN LUKIEN MAHA-SUOLIKANAVAN PERFORAATIOT)

Kerro potilaalle ja potilaan vanhemmille/huoltajille, että joillekin RoActemra-hoitoa saaneille potilaille on ilmaantunut vakavia mahaan ja suolistoon kohdistuneita haittavaikutuksia. Kehota potilasta ja potilaan vanhempia/huoltajia hakeutumaan heti lääkäriin, jos potilaalle ilmaantuu voimakasta, pitkittyvää vatsakipua, verenvuotoa ja/tai selittämättömiä muutoksia suolen toiminnassa ja kuumetta, jotta potilas voidaan tutkia nopeasti ja tarkoituksenmukainen hoito voidaan aloittaa.

RoActemran käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on aiemmin ollut suoliston haavaumia tai divertikuliitti, joihin voi liittyä maha-suolikanavan perforaatio. Katso lisätietoja valmisteyhteenvedon kohdasta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

5. MAKROFAGIAKTIVAATION DIAGNOOSI LASTEN AKTIIVISTA YLEISOIREISTA LASTENREUMAA SAIRASTAVILLA POTILAILLA

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS) on vakava henkeä uhkaava tila, joka voi kehittyä aktiivista yleisoireista lastenreumaa (sJIA) sairastaville potilaille.

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymälle ei tällä hetkellä ole yleisesti hyväksytyjä lopullisia diagnostisia kriteerejä, mutta alustavat kriteerit on julkaistu.¹

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymän erotusdiagnoosi on laaja, koska sairaus on monimuotoinen ja siihen liittyy monia elimistön poikkeavuuksia. Sen selkeimmät kliiniset piirteet ovat lisäksi epäspesifisiä, sillä niitä ovat kuume, pernan ja maksan suurentuneisuus ja sytopenia. Nopea diagnosointi on tämän vuoksi usein vaikeaa. Makrofagiaktivaatio-oireyhtymän muita piirteitä ovat neurologiset ja laboratorioarvojen poikkeavuudet, kuten hypofibrinogemia. Makrofagiaktivaatio-oireyhtymää on raportoitu hoidetun onnistuneesti siklosporiinilla ja glukokortikoideilla.

Tämä komplikaatio on vaikea-asteinen ja hengenvaarallinen, ja sen nopea diagnosointi on usein vaikeaa. Sen vuoksi yleisoireista lastenreumaa sairastavia potilaita on tarkkailtava ja hoidettava huolellisesti.

5.1 IL-6:N ESTO JA MAKROFAGIAKTIVAATIO-OIREYHTYMÄ (MAS)

Osa RoActemra-hoitoon liittyvistä laboratorioarvojen muutoksista, jotka ovat yhteydessä IL-6:n estoon, ovat samanlaisia kuin MAS-diagnosiin liittyvät laboratorioarvojen muutokset (kuten alentuneet leukosyytti-, neutrofiili- ja trombosyyttiarvot, seerumin fibrinogeeni ja lasko, jotka kaikki esiintyvät yleisimmin RoActemra-annosta seuraavan viikon aikana). Ferritiinipitoisuus pienenee usein RoActemra-annoksen yhteydessä, mutta suurenee usein MAS-tapauksissa, joten se voi olla hyödyllinen erotusdiagnostinen laboratorioarvo.

MAS:n tyypilliset kliiniset löydökset (keskushermoston toimintahäiriö, verenvuoto ja hepatosplenomegalia), jos niitä esiintyy, ovat hyödyllisiä MAS-diagnoosin varmistamisessa IL-6:n eston yhteydessä. Kliininen kokemus ja potilaan kliininen tila sekä laboratorionäytteiden ajoitus suhteessa RoActemra-annokseen ovat avainasemassa näiden laboratoriotulosten ja niiden mahdollisen merkityksen tulkinnassa, kun MAS-diagnoosia tehdään.

Kliinisissä tutkimuksissa RoActemraa ei ole tutkittu aktiivista makrofagiaktivaatio-oireyhtymän oireita saaneilla potilailla.

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

6. HEMATOLOGISET POIKKEAMAT: TROMBOSYTOPENIA JA MAHDOLLINEN VERENVUODON JA/TAI NEUTROPENIAN RISKI

Neutrofiili- ja trombosyyttiärvon laskua on esiintynyt, kun RoActemraa on annettu 8 mg/kg yhdessä metotreksaatin kanssa. Neutropenian riski voi olla suurentunut, jos potilasta on aikaisemmin hoidettu TNF-estäjällä. Vaikeaan neutropeniaan voi liittyä vakavien infektioiden kohonnut riski. RoActemran kliinisissä tutkimuksissa ei ole tähän mennessä ilmennyt selvää yhteyttä alentuneiden neutrofiiliarvojen ja vakavien infektiotapausten välillä.

Aiemmin RoActemralla hoitamattomille potilaille ei suositella hoidon aloitusta, jos absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on $< 2 \times 10^9/l$. Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa RoActemra hoidon aloittamista potilaille, joiden neutrofiili- tai trombosyyttiärvon on alentunut (ANC $< 2 \times 10^9/l$ tai trombosyyttiärvon alle $100 \times 10^3/\mu l$). Hoidon jatkamista ei suositella, jos potilaan ANC on $< 0,5 \times 10^9/l$ tai trombosyyttiärvon $< 50 \times 10^3/\mu l$.

Seuranta:

- Nivelreuma- ja jättisoluarteriittipotilailla neutrofiili- ja trombosyyttiärhoja on seurattava 4–8 viikon ajan hoidon alkamisesta ja myöhemmin normaalin kliinisen käytännön mukaan.
- Yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavilla lapsipotilailla neutrofiili- ja trombosyyttiärhoja on seurattava toisen infuusion tai toisen antokerran yhteydessä ja sen jälkeen hyvän hoitokäytännön mukaan.

Neutropeniaa ja trombosytopeniaa koskevia lisäsuosituksia on valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Tarkemmat tiedot annosmuutoksista ja lisäseurannasta on valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 Annostus ja antotapa.

7. MAKSATOKSISUUS

RoActemra-hoidon yhteydessä on raportoitu yleisesti ohimenevää tai jaksottaista lievää ja kohtalaista maksan transaminaasiarvojen kohoamista (katso valmisteyhteenvedon kohta 4.8). Näiden arvojen kohoamista havaittiin useammin, kun RoActemraa käytettiin yhdistelmänä mahdollisesti maksatoksisten lääkkeiden (esim. metotreksaatin) kanssa. Muita maksantoimintakokeita, kuten bilirubiini, on harkittava kliinisen tarpeen mukaan.

RoActemra-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu vakavia lääkkeestä aiheutuneita maksavaurioita, mukaan lukien akuutti maksan vajaatoiminta, hepatiitti ja ikterus (katso valmisteyhteenvedon kohta 4.8). Vakava maksavaurio ilmeni kahdesta viikosta yli viiteen vuoteen RoActemran käytön aloittamisesta. Maksansiirron vaativia maksan vajaatoimintatapauksia on raportoitu.

RoActemra-hoidon aloittamista on harkittava huolellisesti, jos potilaan ALAT- tai ASAT-arvo on kohonnut tasolle $> 1,5 \times$ viitevälin yläraja (ULN). Jos potilaan ALAT- tai ASAT-arvo on lähtötilanteessa $> 5 \times$ viitevälin yläraja, hoitoa ei suositella.

Seuranta:

- Nivelreuma- ja jättisoluarteriittipotilaiden sekä yleisoireista lastenreumaa ja lasten polyartriittia sairastavien potilaiden ALAT- ja ASAT-arvoja on seurattava 4–8 viikon välein ensimmäisten 6 kuukauden ajan ja sen jälkeen 12 viikon välein.
- Suositukset annoksen muuttamisesta aminotransferaasiarvojen perusteella, mukaan lukien RoActemra-hoidon lopettamista, katso valmisteyhteenvedon kohta 4.2.
- Jos ASAT- tai ALAT-arvojen nousu on $> 3–5 \times$ viitevälin yläraja, ja se on varmistettu toistetulla mittauksella, RoActemra-hoito on keskeytettävä.

Katso lisätietoja valmisteyhteenvedon kohdista 4.2 Annostus ja antotapa, 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet sekä 4.8 Haittavaikutukset.

8. KOHONNUT LIPIDIPITOISUUS JA MAHDOLLINEN KARDIOVASKULAARI/AIVOVERISUONITAPAHTUMIEN RISKI

RoActemra-hoitoa saaneilla potilailla havaittiin lipidiparametrien, mukaan lukien kokonaiskolesterolin, LDL-kolesterolin, HDL-kolesterolin ja triglyseridien, pitoisuuden kohoamista.

Seuranta:

- Rasva-arvot on määritettävä 4–8 viikon kuluttua RoActemra-hoidon aloittamisesta.

Potilaita tulisi hoitaa hyperlipidemian paikallisten hoitosuositusten mukaisesti. Katso lisätietoja valmisteyhteenvedon kohdista 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet sekä 4.8 Haittavaikutukset.

9. PAHANLAATUISET KASVAIMET

Immunitteettia muuttavat lääkevalmisteet saattavat lisätä pahanlaatuisten kasvainten riskiä. Terveydenhuollon ammattilaisten pitää olla tietoisia pahanlaatuisten kasvainten oikea-aikaisten ja tarkoituksenmukaisten diagnoosi- ja hoitotoimenpiteiden tarpeesta.

Katso lisätietoja valmisteyhteenvedon kohdista 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet sekä 4.8 Haittavaikutukset.

10. NEUROLOGISET HÄIRIÖT

Lääkäreiden tulisi kiinnittää erityistä huomiota oireisiin, jotka voivat viitata keskushermoston myeliinikadon puhkeamiseen. Terveydenhuollon ammattilaisten tulisi olla tietoisia neurologisten häiriöiden oikea-aikaisten ja tarkoituksenmukaisten diagnoosi- ja hoitotoimenpiteiden tarpeesta. Katso lisätietoja valmisteyhteenvedon kohdasta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

11. INFUUSIOON/INJEKTIOON LIITTYVÄT REAKTIOT

RoActemran annon yhteydessä voi esiintyä vakavia injektioon tai infuusioon liittyviä reaktioita. Suositukset infuusioon tai injektioon liittyvien reaktioiden hoidosta ovat RoActemran valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet sekä RoActemra-annostusoppaassa.

12. LASTEN AKTIIVISEN POLYARTRIITIN JA LASTEN AKTIIVISEN YLEISOIREISEN LASTENREUMAN HOIDON KESKEYTTÄMINEN

Lasten aktiivisen polyartriitin ja yleisoireisen lastenreuman hoidon keskeyttämistä koskevat suositukset ovat valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 Annostus ja antotapa.

13. ANNOSTUS JA ANTOTAPA

Ohjeet annoksen laskemiseen kaikkien käyttöaiheiden ja lääkemuotojen (i.v. ja s.c.) osalta ovat RoActemran-annostusoppaassa ja valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2.

14. EPÄILLYISTÄ HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: **www.fimea.fi**

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

15. YLEISET SUOSITUKSET

Ennen kuin annat RoActemra-valmistetta, kysy potilaalta tai potilaan vanhemmilta/hoitajilta

- onko potilaalla infektio, saako hän hoitoa infektiin tai onko hänellä ollut toistuvia infektioita
- onko potilaalla infektion oireita, kuten kuumetta, yskää tai päänsärkyä tai onko potilas huonovointinen
- onko potilaalla vyöruusu (*herpes zoster*) tai muita ihoinfektioita, joihin liittyy avoimia haavoja
- onko potilaalla ollut allergisia reaktioita aiempien lääkehoitojen yhteydessä, RoActemra mukaan lukien
- onko potilaalla diabetes tai muita perussairauksia, joiden vuoksi hän voi olla herkempi saamaan infektioita
- onko potilaalla tuberkuloosi tai onko hän ollut läheisessä kosketuksessa tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa
 - kuten muitakin biologisia lääkkeitä käytettäessä latentin tuberkuloosin poissulkemista seulontatutkimusten avulla suositellaan kaikilla potilailla ennen RoActemra-hoidon aloittamista. Jos latentti tuberkuloosi todetaan, se on hoidettava tavanomaisilla mykobakteerilääkkeillä ennen kuin RoActemra-hoito aloitetaan.
- käyttääkö potilas muita biologisia lääkkeitä nivelreuman hoitoon tai käyttääkö hän atorvastatiinia, kalsiumkanavan salpaajia, teofylliiniä, varfariinia, fenytoiinia, siklosporiinia, metyyliiprednisolonia, deksametasonia tai bentsodiatsepiineja
- onko potilaalla ollut tai onko hänellä parhaillaan virushepatiitti tai jokin muu maksasairaus
- onko potilaalla aiemmin ollut maha-suolikanavan haavaumia tai divertikuliittia
- onko potilas äskettäin saanut jonkin rokotuksen tai suunnitellaanko hänelle rokotuksia
- onko potilaalla syöpä, sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine ja koholla oleva kolesterolipitoisuus tai keskivaikeita tai vaikeita munuaisten toimintahäiriöitä
- onko potilaalla pitkittynyttä päänsärkyä.

Raskaus:

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. RoActemraa ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Imetys:

Ei tiedetä, erittyykö tosilitsumabi äidinmaitoon ihmisillä. Harkittaessa imettämisen jatkamista tai keskeyttämistä tai RoActemra hoidon jatkamista tai keskeyttämistä on otettava huomioon sekä imettämisestä koituva hyöty lapselle, että RoActemra hoidosta koituva hyöty äidille.

Yhteystiedot

Roche Oy
Puh. 010 554 500

Verkkosivun osoite: www.roche.fi