

Актемра® (тоцилизумаб)

Келесі көрсеткімдер үшін медицина қызметкеріне арналған брошюра:

- Ревматоидты артрит [вена ішіне немесе тері астына]
- Алып жасушалы артериит [тері астына]
- Полиартикулярлы ювенильді идиопатиялық артрит (ювенильді идиопатиялық артрит деп те аталады) [вена ішіне немесе тері астына]
- Жүйелі ювенильді идиопатиялық артрит [вена ішіне немесе тері астына]
- Химерлі антигендік рецепторлары бар Т- жасушалар (CAR-XAP) индукциялаған [вена ішіне] ауыр немесе өмірге қауіп төндіретін цитокиндердің босап шығу синдромы

«Актемра» препаратына қатысты медицина қызметкеріне арналған брошюрада қауіпсіздік туралы маңызды ақпарат қамтылған, оны «Актемра» препаратымен емдеуге дейін және емдеу кезінде танысу керек. Медицина қызметкері үшін бұл брошюраны «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК сайтында (www.ndda.kz) қолжетімді «Актемра» дәрілік препаратын медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен бірге зерделеу қажет.

[Денсаулық сақтау органдарының бекіткен күні: XX-XXX]

1. МАҚСАТЫ

Бұл материалдар ревматоидты артритке, алып жасушалы артериитке [тері астына], полиартикулярлы ювенильді идиопатиялық артритке, жүйелі ювенильді идиопатиялық артритке және ауыр немесе өмірге қауіп төндіретін химерлі антиген рецепторының Т-жасушалары (CAR - XAP) индукциялаған цитокиндердің босап шығу синдромына [вена ішіне] шалдыққан пациенттерде Актемра препаратын қабылдаумен байланысты маңызды қауіптерді азайту немесе болдырмау жөніндегі ұсынымдарды сипаттайды.

Актемра препаратын тағайындау, дайындау немесе енгізу алдында ЛППН-мен танысу қажет.

2. АУЫР ИНФЕКЦИЯЛАР

Актемра препаратын қоса алғанда, иммуносупрессивті препараттарды қабылдайтын пациенттерде елеулі және кейде өлімге әкелетін инфекциялық аурулар байқалған. Пациенттерге және ата-аналарға/пациентке күтім жасайтын адамдарға Актемра препараты пациенттің инфекцияларға төзімділікті төмендетуі мүмкін екендігі туралы хабарлау қажет. Пациенттерге және олардың ата-аналарына/пациенттерге күтім жасайтын адамдарға жедел тексеру мен тиісті емдеуді қамтамасыз ету үшін инфекцияны күдіктеуге мүмкіндік беретін белгілер немесе симптомдар пайда болған жағдайда **дереу дәрігерге қаралу қажеттілігі туралы нұсқау беріңіз.**

Актемра препаратымен емдеуді белсенді инфекциялық аурулар болған жағдайда немесе Актемра препаратын қабылдаған кезде инфекциялық ауруға күдіктенгенде бастауға болмайды. Актемра препаратын қабылдаған кезде жедел қабынудың белгілері мен симптомдары анағұрлым аз байқалуы мүмкін, бұл уақтылы диагноз қоюды кешіктіруі мүмкін. Ауыр инфекциялық ауруларға қатысты уақтылы және тиісті шаралар қабылдау қажет. (Қосымша ақпарат алу үшін «Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары» 4.4-бөлімін қараңыз).

3. ДИВЕРТИКУЛИТ АСҚЫНУЛАРЫ (АСҚАЗАН-ІШЕК ЖОЛЫНЫҢ ТЕСІЛУІН ҚОСА)

Актемра препаратымен ем қабылдаған кейбір пациенттер асқазан-ішек жолы тарапынан елеулі жағымсыз реакцияларға ұшырағаны туралы пациенттер мен ата-аналарды/пациентке күтім жасайтын тұлғаларды хабардар ету қажет. **Жедел тексеру мен тиісті емдеуді қамтамасыз ету үшін пациенттерге және ата-аналарға/пациенттерге күтім жасайтын тұлғаларға іштің қатты, персистирлейтін ауыруы, қан кету және/немесе қызбамен ішек қызметінің түсініксіз өзгеруі белгілері немесе симптомдары пайда болған жағдайда дереу дәрігерге қаралу қажеттілігі туралы нұсқау беріңіз.**

Актемра препаратын асқазан-ішек жолының тесілуімен байланысты болуы мүмкін, анамнезінде ішектің ойық жарасы немесе дивертикулит бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек, Актемра препаратын сақтықпен қолдану керек. (Қосымша ақпарат алу үшін «Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары» 4.4-бөлімін қараңыз).

4. ЖЮИА КЕЗІНДЕГІ ДИАГНОСТИКА

Макрофагтардың белсенділену синдромы (МБС) - бұл өмірге қауіпті синдром, ол ЖЮИА шалдыққан пациенттерінде дамуы мүмкін.

Бүгінгі таңда диагностиканың жалпы қабылданған соңғы критерийлері жоқ, бірақ алдын-ала критерийлер жарияланды¹.

Дифференциациялық диагноз әртүрлі және көп жүйелі бұзылуларға және қызба, гепатоспленомегалия және цитопенияны қамтитын айқын клиникалық сипаттамалардың көпшілігінің спецификалық емес сипатына байланысты кең, нәтижесінде клиникалық диагностика жиі қиын болады. Басқа ерекшеліктерге МБС неврологиялық бұзылулар және зертханалық көрсеткіштердің ауытқуы, мысалы, гипофибриногенемия жатады. МБС сәтті емдеу циклоспоринмен және глюкокортикоидтармен тіркелді.

Бұл асқынудың ауырлығы мен өмірге қауіп төндіретін табиғаты диагноз қою кезінде жиі кездесетін қиындықтармен бірге тиісті бақылауды және белсенді жиіОА шалдыққан пациенттерді мұқият емдеуді қажет етеді.

4.1 IL-6 ЖӘНЕ МБС ТЕЖЕЛУ

IL-6 тежелуіне қатысты Акторма препаратын қабылдауға байланысты кейбір зертханалық ерекшеліктер өзін-өзі диагностикалауға байланысты кейбір зертханалық ерекшеліктерге ұқсас (мысалы, лейкоциттер, нейтрофилдер, тромбоциттер, қан сарысуындағы фибриногендер санының төмендеуі және эритроциттердің шөгу жылдамдығы, олардың барлығы Акторма препаратын қабылдау басталғаннан кейін бір апта ішінде пайда болады). Акторма препаратын қабылдау кезінде ферритин деңгейі жиі төмендейді, бірақ көбінесе МБС кезінде жоғарылайды, сондықтан олар пайдалы зертханалық дифференциация параметрі ретінде әрекет ете алады.

МБС клиникалық белгілер (орталық жүйке жүйесі функциясының бұзылуы, қан кету және гепатоспленомегалия) бар болса, IL-6 тежелуі жағдайында диагноз қоюға көмектеседі. Пациенттің клиникалық тәжірибесі мен клиникалық жағдайы, зертханалық үлгілерді іріктеу уақытымен бірге, Акторма препаратын қабылдаумен салыстырғанда, осы зертханалық деректердің түсіндірілуін және диагноздың ықтимал маңыздылығын өзі реттеуі керек.

Клиникалық зерттеулерде Акторма препараты белсенді МБС эпизоды кезінде пациенттерде зерттелмеген.

5. ГЕМАТОЛОГИЯЛЫҚ АУРУЛАР: ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ЖӘНЕ ҚАН КЕТУДІН ЖӘНЕ/НЕМЕСЕ НЕЙТРОПЕНИЯНЫҢ ЫҚТИМАЛ ҚАУП

Акторма препаратымен МТХ біріктірілімінде 8 мг/кг дозада емдеу салдарынан нейтрофилдер мен тромбоциттер санының төмендеуі пайда болды. ИНФ антагонисімен бұрын ем алған пациенттерде нейтропения қаупінің жоғарылауы мүмкін. Ауыр нейтропения ауыр инфекциялар қаупінің жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін, дегенмен қазіргі уақытта Акторма препаратын клиникалық зерттеу кезінде нейтрофилдердің төмендеуі мен ауыр инфекциялардың пайда болуы арасында нақты байланыс анықталған жоқ.

Бұрын Акторма препаратымен ем алмаған пациенттерде нейтрофилдердің абсолюттік саны (НАС) $2 \times 10^9/\text{л}$ төмен болған кезде оны қабылдауды бастау ұсынылмайды. Тромбоциттер саны төмен (яғни тромбоциттер саны $100 \times 10^3/\text{мкл}$ -ден төмен) пациенттерде Акторма препаратымен емдеуді бастау мүмкіндігін қарау кезінде сақ болу керек. НАС $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ төмендеуі немесе тромбоциттердің $< 50 \times 10^3/\text{мкл}$ төмендеуі дамыған пациенттерде емдеуді жалғастыру ұсынылмайды.

Мониторинг:

- РА және АЖА шалдыққан пациенттерде нейтрофилдер мен тромбоциттер санын ем басталғаннан кейін 4-8 апта бойы, ал кейіннен — клиникалық практика стандартына сәйкес бақылау керек.

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

- ЖЮИА және пЮИА шалдыққан пациенттерде нейтрофилдер мен тромбоциттер санын екінші инфузия сәтінде және кейіннен — тиісті клиникалық практикаға сәйкес бақылау керек.

Нейтропения және тромбоцитопения үшін қосымша ұсынымдар 4 «Қолдану кезіндегі ерекше нұсқаулар мен сақтық шаралары» ДПЖС 4.4-бөлімінде қамтылған.

Дозаны түзету және қосымша мониторинг туралы толық ақпарат «Дозалау режимі және қолдану тәсілі» ДПЖС 4.2-бөлімінде қамтылған.

6. ГЕПАТОУЫТТЫЛЫҚ

Актемра препаратымен емдеу кезінде бауыр трансминазаларының өтпелі немесе кезеңдік, жеңіл және орташа ауырлықтағы жоғарылауы байқалды (ДПЖС 4.8-бөлімін қараңыз). Гепатоуыттылық (мысалы, МТХ) қаупі белгіленген дәрілік заттарды Актемра препаратымен біріктіріп қолданған жағдайда осы ауытқулар жиілігінің артуы байқалды. Клиникалық көрсеткіштер болған кезде бауырдың басқа көрсеткіштеріне талдау жүргізу, оның ішінде билирубин деңгейін айқындау мүмкіндігін қарау керек.

Актемра препаратын қолданған кезде бауырдың жедел жеткіліксіздігін, гепатит пен сарғаюды қоса алғанда, бауырдың елеулі дәрі-дәрмекпен зақымдануы байқалған (ДПЖС 4.8-бөлімін қараңыз). Бауырдың ауыр зақымдануы Актемра препаратын қабылдағаннан кейін 2 аптадан 5 жылға дейін болды. Бауыр трансплантациясына әкеп соққан бауыр жеткіліксіздігі жағдайлары туралы хабарланды.

АЛТ немесе АСТ > 1,5 x ҚЖШ жоғарылауы бар пациенттерде Актемра препаратымен емдеуді бастау мүмкіндігін қарастыру кезінде сақ болу керек. АЛТ немесе АСТ >5 x ҚЖШ бастапқы деңгейі бар пациенттерге препарат ұсынылмайды.

Мониторинг:

- РА, АЖА, пЮИА және жЮИА пациенттерінде АЛТ және АСТ деңгейлерін емдеудің алғашқы 6 айы ішінде әрбір 4-8 апта сайын, ал одан әрі - әрбір 12 апта сайын бақылау керек.
- Актемра препаратын қабылдауды тоқтатуды қоса алғанда, емдеу схемасындағы ұсынылған өзгерістер трансминазалар деңгейіне байланысты «Дозалау режимі және қолдану тәсілі» ДПЖС 4.2-бөлімінде сипатталған.
- Тестілеу нәтижелерімен бірнеше рет расталған АЛТ немесе АСТ деңгейі >3-тен 5 x ҚЖШ-қа дейін жоғарылаған жағдайда, Актемра препаратымен емдеуді тоқтату керек.

Қосымша ақпарат алу үшін ДПЖС «Дозалау режимі және қолдану тәсілі» 4.2-бөлімін, «Қолдану кезіндегі айрықша нұсқаулар мен сақтық шаралары» 4.4-бөлімін және «Жағымсыз реакциялар» 4.8-бөлімін қараңыз.

7. ЛИПИДТЕР ДЕҢГЕЙІНІҢ ЖОҒАРЫЛАУЫ ЖӘНЕ ЖҮРЕК-ҚАНТАМЫР ЖӘНЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРЛЫҚ БҰЗЫЛУЛАРДЫҢ ЫҚТИМАЛ ҚАУПІ

Актемра препаратымен ем қабылдаған пациенттерде жалпы холестеринді, тығыздығы төмен липопротеиндерді (ТТЛП), тығыздығы жоғары липопротеиндерді (ТГЛП) және триглицеридтерді қоса алғанда, липидтік алмасу параметрлерінің жоғарылауы байқалды.

Мониторинг:

- Липидтік алмасу параметрлерін бағалауды Актемра препаратымен емдеу басталғаннан кейін 4-8 аптадан кейін жүргізген жөн.

Гиперлипидемияны емдеуді жергілікті клиникалық нұсқауларға сәйкес жүргізген жөн. Қосымша ақпарат алу үшін ДПЖС «Айрықша нұсқаулар мен қолдану кезіндегі сақтық шаралары» 4.4-бөлімін және «Жағымсыз реакциялар» 4.8-бөлімін қараңыз.

8. ҚАТЕРЛІ ЖАҢА ТҮЗІЛІМДЕР

Иммуномодуляциялайтын дәрілік препараттар қатерлі жаңа түзілімдер қаупін арттыруы мүмкін. Медицина қызметкерлері ісіктерді диагностикалау және емдеу үшін уақтылы және тиісті шаралар қабылдау қажеттілігі туралы білуі керек.

Қосымша ақпарат алу үшін ДПЖС «Айрықша нұсқаулар мен қолдану кезіндегі сақтық шаралары» 4.4-бөлімін және «Жағымсыз реакциялар» 4.8-бөлімін қараңыз.

9. ДЕМИЕЛИНИЗАЦИЯЛАЙТЫН АУРУЛАР

Дәрігерлер алғашқы пайда болған орталықтан демиелинизациялайтын бұзылыстарды көрсететін симптомдарға қатысты сақ болу керек. Медицина қызметкерлері демиелинизациялайтын бұзылыстарды диагностикалау және емдеу үшін уақтылы және тиісті шаралар қабылдау қажеттілігі туралы білуі керек. Қосымша ақпарат алу үшін ДПЖС «Арнайы нұсқаулар мен сақтық шаралары» 4.4-бөлімін қараңыз.

10. ИНФУЗИЯҒА/ИНЪЕКЦИЯҒА РЕАКЦИЯ

Актемра препаратын енгізу кезінде инъекция/инфузия орнында елеулі реакциялар байқалуы мүмкін. Инфузияға/инъекцияға реакцияларды емдеу жөніндегі ұсынымдар «Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары» 4.4-бөлімінде, сондай-ақ Актемра препаратын дозалау жөніндегі нұсқаулықта бар.

11. ЖЮИА ЖӘНЕ ПЮИА КЕЗІНДЕ ЕМДІ УАҚЫТША ТОҚТАТУ

ЖЮИА және ПЮИА шалдыққан пациенттерде емді уақытша тоқтату жөніндегі ұсынымдар ДПЖС «Дозалау режимі және қолдану тәсілі» 4.2-бөлімінде бар.

12. ДОЗАЛАУ РЕЖИМІ ЖӘНЕ ҚОЛДАНУ ТӘСІЛІ

Барлық көрсетілімдер мен дәрілік түрлер (в/і және т/а) үшін дозаны есептеу Актемра препаратын дозалау жөніндегі нұсқаулықта, сондай-ақ ДПЖС 4.2-бөлімінде қамтылған.

Бала пациенттер

- Туғаннан бастап 1 жасқа дейінгі балаларда т/а енгізу үшін Актемра дәрілік түрінің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.
- Дозаның өзгеруі уақыт өте келе пациенттің дене салмағының жүйелі өзгеруіне ғана негізделуі тиіс.

ЖЮИА шалдыққан пациенттер

Актемра препаратын тері астына енгізу үшін пациенттің дене салмағы кемінде 10 кг болуы керек.

Қадағалануы

Биологиялық дәрілік препараттарды қадағалау мүмкіндігін жақсарту үшін тағайындалған препараттың саудалық атауын және серия нөмірін нақты көрсету қажет.

13. КҮДІКТІ ЖАҒЫМСЫЗ РЕАКЦИЯЛАР ТУРАЛЫ ХАБАРЛАУ

«Пайда – қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркегеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды.

Медицина қызметкерлеріне дәрілік препараттың кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы хабарлау ұсынылады (барлық ықтимал жағымсыз реакциялар

туралы толық ақпаратты Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК веб-сайтынан (www.ndda.kz) табуға болатын ДПЖС және МПН қараңыз).

14. ЖАЛПЫ ҰСЫНЫМДАР

Актемра препаратын қолданар алдында пациенттен немесе оның ата-анасынан/пациентке күтім жасайтын тұлғалардан төмендегілердің бар-жоғын сұраңыз:

- Инфекцияның болуы, инфекцияға байланысты ем алу немесе анамнезінде қайталанатын инфекциялардың болуы
- Қызба, жөтел немесе бас ауыруы немесе дімкәстану сияқты инфекция белгілерінің болуы
- Белдемелі герпестің немесе терінің бүтіндігі бұзылған кез келген басқа тері инфекциясының болуы
- Актемра препаратын қоса алғанда, бұрын қолданылған препараттарға кез келген аллергиялық реакциялардың болуы
- Қант диабетінің немесе оның инфекцияға бейім болуы мүмкін басқа фондық жағдайдың болуы
- Туберкулездің (ТБ) болуы немесе ТБ-мен ауыратын біреумен тығыз байланыста болуы
 - Ревматоидты артритті емдеуге арналған басқа биологиялық препараттар жағдайында ұсынылғандай, пациенттер Актемра препаратымен емдеу басталғанға дейін латентті туберкулез инфекциясының болуына скринингтік тексеруден өтуі тиіс. Актемра препаратымен емдеуді бастағанға дейін латентті туберкулез инфекциясы бар пациенттер стандартты микробактерияға қарсы ем түрінде ем алуы тиіс
- РА емдеу үшін басқа биологиялық дәрілік препараттарды қолдану не аторвастатинді, кальций арналарын блокаторларды, теofilлинді, варфаринді, фенитоинді, циклоспоринді, метилпреднизолонды, дексаметазонды немесе бензодиазепиндерді қабылдау
- Бұрын немесе қазіргі уақытта вирустық гепатиттің немесе бауырдың кез-келген басқа ауруының болуы
- Анамнезінде асқазан-ішек жолының ойық жарасының немесе дивертикулиттің болуы
- Жакында вакцинациядан өту немесе кез-келген жоспарланған вакцинация
- Онкологиялық аурулардың, жоғары артериялық қысым және жоғары холестерин деңгейі сияқты жүрек-қантамыр ауруларының немесе орташа ауырлықтағы немесе бүйрек функциясының ауыр бұзылыстарының болуы
- Персистирлейтін бас ауыруының болуы.

Жүктілік: Ұрпақты болу әлеуеті сақталған әйелдер емдеу кезінде (және емдеуден кейін 3 айға дейін) контрацепцияның тиімді дәрілерін пайдалануы тиіс. Актемра препаратын жүктілік кезінде қолдануға болмайды, абсолютті қажеттілік жағдайларын қоспағанда.

Бала емізу: Адамда емшек сүтіне тоцилизумабтың бөлінуі туралы мәліметтер жоқ. Бала емізуді жалғастыру/уақытша тоқтату немесе Актемра препаратымен емді жалғастыру/уақытша тоқтату туралы шешімді бала үшін бала емізудің пайдасын және Актемра препаратымен емді әйелге қолданудың пайдасын ескере отырып қабылдаған жөн.

Актемра препаратымен емдеу кезінде немесе одан кейін туберкулез инфекциясы туралы куәландыратын белгілер/симптомдар (мысалы, персистирлейтін жөтел, жүдеу/дене салмағының төмендеуі, шамалы қызба) пайда болған жағдайда пациенттерге және жіОИА немесе піОИА шалдыққан ата-аналарға/пациентке күтім жасайтын тұлғаларға дәрігерге қаралу ұсынылады.