

## **Актемра® (тоцилизумаб)**

### **Брошюра для медицинского работника для следующих показаний:**

- Ревматоидный артрит [внутривенно или подкожно]
- Гигантоклеточный артериит [подкожно]
- Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (также называемый ювенильный идиопатический артрит) [внутривенно или подкожно]
- Системный ювенильный идиопатический артрит [внутривенно или подкожно]
- Тяжелый или угрожающий жизни синдром высвобождения цитокинов, индуцированный Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR -XAP) [внутривенно]

Брошюра для медицинского работника на препарат Актемра® содержит важную информацию по безопасности, с которой необходимо ознакомиться до и во время лечения препаратом Актемра®. Данную брошюру для медицинского работника необходимо изучить вместе с Инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Актемра® доступной на сайте РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» ([www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)).

[Дата утверждения органами здравоохранения: XX-XXX]

## **1. ЦЕЛЬ**

Данные материалы описывают рекомендации по минимизации или предотвращению важных рисков, связанных с приемом препарата Актемра® у пациентов с ревматоидным артритом, гигантоклеточным артериитом [подкожно], полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, системным ювенильным идиопатическим артритом и тяжелым или угрожающим жизни синдромом высвобождения цитокинов, индуцированным Т-клетками рецептора химерного антигена (CAR- XAP) [внутривенно].

Перед назначением, приготовлением или введением препарата Актемра® необходимо ознакомиться с ИМП.

## **2. СЕРЬЕЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ**

У пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты, включая препарат Актемра®, отмечались серьезные и иногда летальные инфекционные заболевания. Необходимо сообщить пациентам и родителям/лицам, осуществляющим уход за пациентом, о том, что препарат Актемра® может понизить сопротивляемость пациента к инфекциям. Проинструктируйте пациентов и их родителей/лиц, осуществляющих уход за пациентом, **о необходимости немедленно обратиться к врачу** в случае возникновения признаков или симптомов, позволяющих заподозрить инфекцию, чтобы обеспечить быстрое обследование и соответствующее лечение.

Не следует начинать терапию препаратом Актемра® в случае активных инфекционных заболеваний или с подозрением на инфекционное заболевание при приеме препарат Актемра®. Признаки и симптомы острого воспаления при приеме препарат Актемра® могут быть менее выраженными, что может задерживать своевременную диагностику. Необходимо принять своевременные и надлежащие меры в отношении серьезных инфекционных заболеваний. (См. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» для дополнительной информации).

## **3. ОСЛОЖНЕНИЯ ДИВЕРТИКУЛИТА (ВКЛЮЧАЯ ПЕРФОРАЦИЮ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА)**

Необходимо проинформировать пациентов и родителей/лиц, осуществляющих уход за пациентом, о том, что некоторые пациенты, которые получали лечение препаратом Актемра®, перенесли серьезные нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. **Проинструктируйте** пациентов и родителей/лиц, осуществляющих уход за пациентом, **о необходимости немедленно обратиться к врачу** в случае возникновения симптомов или признаков сильной, персистирующей боли в животе, кровотечения и/или необъяснимого изменения деятельности кишечника с лихорадкой, чтобы обеспечить быстрое обследование и надлежащее лечение.

Следует с осторожностью применять препарат Актемра® у пациентов с наличием в анамнезе язв кишечника или дивертикулита, которые могут быть связаны с перфорацией желудочно-кишечного тракта, препарат Актемра® следует использовать с осторожностью. (См. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» для дополнительной информации).

## **4. ДИАГНОСТИКА САМ ПРИ СЮИА**

Синдром активации макрофагов (САМ) является серьезным жизнеугрожающим синдромом, который может развиваться у пациентов с СЮИА.

На сегодняшний день общепринятых окончательных критериев диагностики не существует, однако были опубликованы предварительные критерии<sup>1</sup>.

Дифференциальная диагностика САМ является обширной из-за различных и мультисистемных нарушений и неспецифической природы большинства выраженных клинических особенностей, к которым относятся жар, гепатоспленомегалия и цитопения, вследствие чего проведение клинической диагностики зачастую затруднено. К другим особенностям САМ могут относиться неврологические расстройства и отклонения лабораторных показателей, такие как гипофибриногенемия. Успешное лечение САМ было зарегистрировано с циклоспорином и глюкокортикоидами.

Тяжесть и жизнеугрожающая природа данного осложнения, в сочетании с частыми трудностями при проведении диагностики, требуют надлежащего наблюдения и тщательного лечения пациентов с активным сЮИА.

#### **4.1 ИНГИБИРОВАНИЕ IL-6 И САМ**

Некоторые из лабораторных особенностей, связанные с приемом препарата Актемра<sup>®</sup>, относящиеся к ингибированию IL-6, аналогичны некоторым из лабораторных особенностей, связанных с диагностированием САМ (такими как снижение количества лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, фибриногенов сыворотки крови и скорости оседания эритроцитов, все из которых в первую очередь возникают в течение недели после начала приема препарата Актемра<sup>®</sup>). Уровни ферритина зачастую снижаются при приеме препарата Актемра<sup>®</sup>, однако зачастую повышаются при САМ, следовательно, они могут выступать в качестве полезного лабораторного дифференциального параметра.

Характерные клинические признаки САМ (нарушение функции центральной нервной системы, кровотечение и гепатоспленомегалия), при наличии, помогают в постановлении диагноза САМ в контексте ингибирования IL-6. Клинический опыт и клинический статус пациента, вместе со временем отбора лабораторных образцов в сравнении с приемом препарата Актемра<sup>®</sup>, должны регулировать толкование этих лабораторных данных и их потенциального значения в постановке диагноза САМ.

В клинических исследованиях препарат Актемра<sup>®</sup> не исследовался у пациентов во время эпизода активного САМ.

#### **5. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЯ И/ИЛИ НЕЙТРОПЕНИИ**

Вследствие лечения препаратом Актемра<sup>®</sup> в дозе 8 мг/кг в комбинации с МТХ возникало снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов. У пациентов, которые ранее получали лечение антагонистом ФНО, возможно повышение риска нейтропении. Тяжелая нейтропения может быть связана с повышением риска серьезных инфекций, хотя в настоящее время четкая связь между снижением нейтрофилов и возникновением серьезных инфекций в ходе клинических исследований препарата Актемра<sup>®</sup> не установлена.

У пациентов, которые ранее не получали лечение препаратом Актемра<sup>®</sup>, не рекомендуется начинать его прием при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) ниже  $2 \times 10^9/\text{л}$ . Следует соблюдать осторожность при рассмотрении возможности начала лечения препаратом Актемра<sup>®</sup> у пациентов с низким количеством тромбоцитов (т.е., с количеством тромбоцитов ниже  $100 \times 10^3/\text{мкл}$ ). У пациентов, у которых развилось снижение АЧН  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$  или снижение тромбоцитов  $< 50 \times 10^3/\text{мкл}$ , продолжение лечения не рекомендуется.

---

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

**Мониторинг:**

- У пациентов с РА и ГКА количество нейтрофилов и тромбоцитов следует контролировать на протяжении 4–8 недель после начала терапии, а в последующем — в соответствии со стандартом клинической практики.
- У пациентов с сЮИА и пЮИА количество нейтрофилов и тромбоцитов следует контролировать на момент второй инфузии и в последующем — в соответствии с надлежащей клинической практикой.

Дополнительные рекомендации для нейтропении и тромбоцитопении содержатся в Разделе 4.4 ОХЛП «Особые указания и меры предосторожности при применении».

Подробная информация о коррекции дозы и дополнительном мониторинге содержится в Разделе 4.2 ОХЛП «Режим дозирования и способ применения».

**6. ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ**

При лечении препаратом Актемра<sup>®</sup> наблюдалось преходящее или периодическое, легкое и средней тяжести повышение печеночных трансаминаз (см. раздел 4.8 ОХЛП). В случае применения лекарственных средств с установленным риском гепатотоксичности (например, МТХ) в комбинации с препаратом Актемра<sup>®</sup> наблюдалось увеличение частоты этих отклонений. При наличии клинических показаний следует рассмотреть возможность проведения анализов на другие показатели печени, в том числе определения уровня билирубина.

При применении препарата Актемра<sup>®</sup> наблюдались серьезные медикаментозные поражение печени, включая острую печеночную недостаточность, гепатит и желтуху (см. раздел 4.8 ОХЛП). Серьезное поражение печени происходило в период от 2 недель до 5 лет после начала приема препарата Актемра. Сообщалось о случаях печеночной недостаточности, приведшей к трансплантации печени.

Следует соблюдать осторожность при рассмотрении возможности начала лечения препаратом Актемра<sup>®</sup> у пациентов с повышением АЛТ или АСТ > 1,5 x ВГН. Пациентам с исходным уровнем АЛТ или АСТ > 5 x ВГН препарат не рекомендован.

**Мониторинг:**

- У пациентов с РА, ГКА, пЮИА и сЮИА уровни АЛТ и АСТ следует контролировать каждые 4 - 8 недель в течение первых 6 месяцев лечения, а в дальнейшем - каждые 12 недель.
- Рекомендованные изменения в схеме лечения, включая прекращение приема препарата Актемра<sup>®</sup>, в зависимости от уровня трансаминаз описаны в разделе 4.2 ОХЛП «Режим дозирования и способ применения».
- В случае повышения уровня АЛТ или АСТ от >3 до 5 x ВГН, подтвержденных результатами тестирования неоднократно, лечение препаратом Актемра<sup>®</sup> следует прекратить.

См. Раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения», 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 4.8 «Нежелательные реакции» ОХЛП для дополнительной информации.

**7. ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ЛИПИДОВ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ**

У пациентов, получавших лечение препаратом Актемра<sup>®</sup>, наблюдалось повышение параметров липидного обмена, включая общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды.

**Мониторинг:**

- Оценку параметров липидного обмена следует производить через 4 - 8 недель после начала терапии препаратом Актемра<sup>®</sup>.

Лечение гиперлипидемии следует проводить в соответствии с местными клиническими руководствами. Для дополнительной информации см. Раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 4.8 «Нежелательные реакции» ОХЛП.

## **8. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ**

Иммуномодулирующие лекарственные препараты могут повышать риск злокачественных новообразований. Медицинские работники должны знать о необходимости принятия своевременных и надлежащих мер для диагностирования и лечения новообразований.

Для дополнительной информации см. Раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 4.8 «Нежелательные реакции» ОХЛП.

## **9. ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Врачи должны быть насторожены в отношении симптомов, потенциально указывающих на впервые возникшие центральные демиелинизирующие нарушения. Медицинские работники должны знать о необходимости принятия своевременных и надлежащих мер для диагностирования и лечения демиелинизирующих нарушений. См. Раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» ОХЛП для дополнительной информации.

## **10. РЕАКЦИЯ НА ИНФУЗИИ/ИНЪЕКЦИИ**

При введении препарата Актемра® могут наблюдаться серьезные реакции в месте инъекции/инфузии. Рекомендации по лечению реакций на инфузию/инъекцию содержатся в Разделе 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» ОХЛП Актемра®, а также в руководстве по дозированию препарата Актемра®.

## **11. ВРЕМЕННОЕ ПРЕКРАЩЕНИЕ ТЕРАПИИ ПРИ сЮИА И пЮИА**

Рекомендации по временному прекращению терапии у пациентов с сЮИА и пЮИА содержатся в Разделе 4.2 ОХЛП «Режим дозирования и способ применения».

## **12. РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ**

Расчет дозы для всех показаний и лекарственных форм (в/в и п/к) содержится в Руководстве по дозированию препарата Актемра®, а также в Разделе 4.2 ОХЛП.

### Пациенты детского возраста

- Безопасность и эффективность лекарственной формы Актемра® для п/к введения у детей в возрасте от рождения и до 1 года не установлены. Данные отсутствуют.
- Изменение дозы должно основываться только на последовательном изменении массы тела пациента со временем.

### Пациенты с сЮИА

Масса тела пациента для введения препарата Актемра® подкожно должна быть не менее 10 кг.

### Отслеживаемость

Для улучшения возможности отслеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо четко указать торговое наименование назначаемого препарата и номер серии.

### **13. СООБЩЕНИЯ О ПОДОЗРЕВАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск».

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщений о нежелательных реакциях (Полную информацию обо всех возможных нежелательных реакциях см. ОХЛП и ИМП, которые можно найти на веб-сайте РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан ([www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)).

### **14. ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**Перед применением препарата Актемра<sup>®</sup>** спросите пациента или его родителей/лиц, осуществляющих уход за пациентом, о наличии следующего:

- Наличие инфекции, получение лечения по поводу инфекции, или наличие в анамнезе рецидивирующих инфекций
- Наличие признаков инфекции, таких как лихорадка, кашель или головная боль, или чувство недомогания
- Наличие опоясывающего герпеса или любой другой кожной инфекции с нарушением целостности кожного покрова
- Наличие любых аллергических реакций на ранее применявшиеся препараты, включая препарат Актемра<sup>®</sup>
- Наличие диабета или другого фонового состояния, которое может предрасполагать его или ее к инфекции
- Наличие туберкулеза (ТБ) или тесного контакта с кем-либо, страдающим ТБ
  - Как это рекомендуется в случае других биологических лекарственных препаратов для лечения ревматоидного артрита, пациенты должны пройти скрининговое обследование на наличие латентной туберкулезной инфекции до начала лечения препаратом Актемра<sup>®</sup>. До начала лечения препаратом Актемра<sup>®</sup> пациенты с латентной туберкулезной инфекцией должны получить лечение в виде стандартной антимикобактериальной терапии
- Применение других биологических лекарственных препаратов для лечения РА, либо прием аторвастатина, блокаторов кальциевых каналов, теофиллина, варфарина, фенитоина, циклоспорина, метилпреднизолона, дексаметазона или бензодиазепинов
- Наличие в прошлом или в настоящее время вирусного гепатита или любого другого заболевания печени
- Наличие в анамнезе язв желудочно-кишечного тракта или дивертикулита
- Недавнее прохождение вакцинации или любая запланированная вакцинация
- Наличие онкологического заболевания, факторов риска сердечно-сосудистого заболевания, таких как повышенное артериальное давление и повышенные уровни холестерина, либо средней тяжести или тяжелых нарушений функции почек
- Наличие персистирующих головных болей.

**Беременность:** Женщины репродуктивного возраста, во время лечения (и на протяжении до 3 месяцев после лечения) должны использовать эффективные средства контрацепции. Препарат Актемра<sup>®</sup> не следует использовать во время беременности, за исключением случаев абсолютной необходимости.

**Грудное вскармливание:** Данные о выделении тоцилизумаба в грудное молоко у человека отсутствуют. Решение о том, продолжать/прервать грудное вскармливание или продолжать/прервать терапию препаратом Актемра<sup>®</sup> следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы применения терапии препаратом Актемра<sup>®</sup> для женщины.

Пациентам и родителям/лиц, осуществляющих уход за пациентом с сЮИА или пЮИА, следует рекомендовать обратиться к врачу в случае возникновения признаков/симптомов (например, персистирующего кашля, истощения/снижения массы тела, небольшой лихорадки), свидетельствующих о туберкулезной инфекции, во время или после лечения препаратом Актемра®.