

Актемра® (тоцилизумаб)

Брошюра для медицинского специалиста для следующих показаний:

- Ревматоидный артрит [внутривенно]
- Гигантоклеточный артериит []
- Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (также называемый ювенильный идиопатический полиартрит) [внутривенно]

Брошюра для медицинского специалиста является требованием регистрационного удостоверения на препарат Актемра и содержит важную информацию по безопасности, с которой необходимо ознакомиться до и во время лечения препаратом Актемра. Данную брошюру для медицинского специалиста необходимо изучить вместе с общей характеристикой лекарственного препарата Актемра [www.pharm.am] и руководством по дозированию препарата Актемра, предоставленным вместе с данным документом, поскольку они содержат важную информацию о препарате Актемра, включая инструкцию по применению.

Дата утверждения органами здравоохранения: Январь, 2021

1. ЦЕЛЬ

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

Перед назначением, приготовлением или введением препарата Актемра необходимо уточнить информацию в соответствии с ОХЛП

2. СЕРЬЕЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ

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

У пациентов с активными инфекциями или с подозрением на инфекцию лечение препаратом Актемра начинать не следует. Препарат Актемра может облегчить объективные и субъективные симптомы острой инфекции, задерживая диагностирование. Необходимо принять своевременные и надлежащие меры в отношении серьезных инфекций. См. Особые указания и меры предосторожности во время использования (ОХЛП, Раздел 4.4) для дополнительной информации.

3. РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Проинформируйте пациента и родителей/лиц, ухаживающих за пациентом, что в связи с в/в и п/к введением препарата Актемра отмечались серьезные аллергические реакции, включая анафилактические. Такие реакции могут быть более тяжелыми и потенциально смертельными у пациентов, которые испытывали аллергические реакции во время предшествующего лечения препаратом Актемра, даже если они получили премедикацию стероидными и антигистаминными препаратами. Большинство аллергических реакций возникает во время или в течение 24 часов от инфузии/инъекции препарата Актемра, хотя возникновение аллергических реакций возможно в любое время.

Во время лечения внутривенным введением препарата Актемра уже после регистрации этого препарата отмечались случаи анафилаксии с летальным исходом.

Проинструктируйте пациентов и их родителей/лиц, ухаживающих за пациентом, о необходимости **немедленно обратиться к врачу** в случае возникновения признаков или симптомов, позволяющих заподозрить системную аллергическую реакцию, чтобы обеспечить быстрое обследование и соответствующее лечение.

Во время в/в инфузии препарата Актемра внимательно наблюдайте за пациентом на предмет любых признаков и симптомов гиперчувствительности, включая анафилаксию.

В случае возникновения анафилактической реакции или другой серьезной реакции гиперчувствительности следует немедленно прекратить в/в или п/к введение препарата Актемра, начать соответствующее лечение, а препарат Актемра следует окончательно отменить.

Следует оценить возможность п/к применения препарата Актемра на дому у пациентов и/или родителей/лиц, ухаживающих за пациентом с РА, пЮИА, ГКА и сЮИА. **Проинструктируйте** пациентов или родителей/лиц, ухаживающих за пациентом с РА, пЮИА, ГКА и сЮИА, которые применяют препарат Актемра самостоятельно, о необходимости **немедленно обратиться к врачу**, если они или их ребенок испытывают любые симптомы, позволяющие заподозрить аллергическую реакцию после приема препарата Актемра, и **не принимать** следующую дозу, пока не проинформируют своего врача, **И** пока их врач не разрешит им принять следующую дозу.

4. ОСЛОЖНЕНИЯ ДИВЕРТИКУЛИТА (ВКЛЮЧАЯ ПЕРФОРАЦИЮ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА)

Проинформируйте пациентов и родителей/лиц, ухаживающих за пациентом, о том, что некоторые пациенты, которые получали лечение препаратом Актемра, испытывали серьезные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. **Проинструктируйте** пациентов и родителей/лиц, ухаживающих за пациентом, о необходимости **немедленно обратиться к врачу** в случае возникновения симптомов или признаков тяжелой, персистирующей боли в животе, кровотечения и/или необъяснимого изменения деятельности кишечника с лихорадкой, чтобы обеспечить быстрое обследование и надлежащее лечение.

У пациентов с наличием в анамнезе изъязвлений кишечника или дивертикулита, которые могут быть связаны с перфорацией желудочно-кишечного тракта, препарат Актемра следует использовать с осторожностью. См. Особые указания и меры предосторожности во время использования (ОХЛП, Раздел 4.4) для дополнительной информации.

5. 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.¹

Дифференциальная диагностика САМ является обширной из-за различных и мультисистемных отклонений нарушения и неспецифической природы большинства выраженных клинических особенностей, к которым относятся жар, гепатоспленомегалия и цитопения. В результате этого быстрая клиническая диагностика зачастую затруднена. 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 достижении быстрой диагностики, требуют надлежащего надзора и тщательного лечения пациентов с активным сЮИА.

5.1 ИНГИБИРОВАНИЕ IL-6 И САМ

Некоторые из лабораторных особенностей, связанные с приемом препарата Акторма, 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 Акторма). Уровни ферритина зачастую снижаются при приеме препарата Акторма, 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 с временем отбора лабораторных образцов в сравнении с приемом препарата Акторма, должны регулировать толкование этих лабораторных данных и их потенциального значения в постановке диагноза САМ.

В клинических исследованиях препарат Акторма не исследовался у пациентов во время эпизода активного САМ.

6. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ: ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЯ И/ИЛИ НЕЙТРОПЕНИИ

Вследствие лечения препаратом Акторма в дозе 8 мг/кг в комбинации с МТР возникало снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов. У пациентов, которые ранее получали лечение

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

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 не установлена.

У пациентов, которые ранее не получали лечение препаратом Актемра, не рекомендуется начинать его принимать при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) ниже $2 \times 10^9/\text{л}$. Следует соблюдать осторожность при рассмотрении возможности начала лечения препаратом Актемра 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.

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».

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

7. ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

При лечении препаратом Актемра наблюдалось преходящее или периодическое, легкое и средней тяжести повышение печеночных трансаминаз, без прогрессирования до поражения печени (см. раздел 4.8 ОХЛП). В случае использования потенциально гепатотоксических препаратов (например, МТР) в комбинации с препаратом Актемра наблюдалось увеличение частоты этих повышений. При наличии клинических показаний следует рассмотреть возможность проведения других анализов функции печени, в том числе определения уровня билирубина.

При использовании препарата Актемра наблюдается серьезное лекарственное поражение печени, включая острую печеночную недостаточность, гепатит и желтуху (см. раздел 4.8 ОХЛП). Тяжелое повреждение печени произошло в период от 2 недель до 5 лет после первого применения препарата Актемра. Сообщалось о случаях печеночной недостаточности, приведшей к пересадке печени.

Следует соблюдать осторожность при рассмотрении возможности начала лечения препаратом Актемра 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 отмену препарата Актемра, в зависимости от уровня трансаминаз описаны в разделе 4.2 ОХЛП.
- В случае повышения уровня АЛТ или АСТ от >3 до 5 x ВГН, подтвержденного повторными испытаниями, лечение препаратом Актемра следует прервать.

См. Раздел 4.2 «Способ применения и дозы», 4.4 «Особые указания и меры предосторожности» и 4.8 «Нежелательные реакции» ОХЛП для дополнительной информации.

8. ПОВЫШЕННЫЕ УРОВНИ СОДЕРЖАНИЯ ЛИПИДОВ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ/ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ

У пациентов, получавших лечение препаратом Актемра 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.

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

9. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Иммуномодулирующие лекарственные препараты могут повышать риск злокачественных новообразований. Медицинские специалисты 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» и 4.8 «Нежелательные реакции» ОХЛП.

10. ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Врачи должны обращать повышенное внимание на симптомы, потенциально указывающие на впервые возникшие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. Медицинские специалисты должны знать о необходимости принятия своевременных и надлежащих мер для диагностирования и лечения демиелинизирующих заболеваний. См. Раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности» ОХЛП для дополнительной информации.

11. 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» ОХЛП Актемра, а также в Руководстве по дозированию препарата Актемра.

12. ПРЕРЫВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПРИ СЮИА И ПЮИА

Рекомендации по прерыванию применения препарата у пациентов с СЮИА и пЮИА содержатся в Разделе 4.2 ОХЛП «Способ применения и дозы».

13. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

Пациенты детского возраста

- Безопасность и эффективность лекарственной формы препарата 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.
- Не следует использовать предварительно заполненный автоинжектор (АСТPen) для лечения пациентов в возрасте <12 лет ввиду потенциального риска внутримышечной инъекции, обусловленного более тонким слоем й ткани.

Пациенты с СЮИА

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

Отслеживаемость

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

14. СООБЩЕНИЯ О ПРЕДПОЛАГАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ

Предоставление сообщений о предполагаемых нежелательных реакциях имеет важное значение после получения регистрационного удостоверения на лекарственный препарат. Это позволяет продолжить мониторинг соотношения пользы и рисков лекарственного средства. Просьба сообщать о побочных эффектах по адресу согласно локальным требованиям, в Отдел Мониторинга Безопасности Лекарств АОЗТ «Научного Центра Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий им. Академика Э. Габриеляна» по контактам проведенным ниже: адрес: РА, 0051 г.Ереван, пр. Комитаса 49/4, горячая линия: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05.

врачам сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через национальную систему предоставления информации.

Вы можете также сообщить о побочных эффектах напрямую производителю, используя данные приведенные ниже:

Гаяне Казарян, Медицинский Менеджер/Локальный Специалист по Безопасности продуктов Х.Хоффманн -Ля Рош в Армении по тел.: +374 91796688, э.адрес: gayaneh.ghazaryan@gmail.com, или Нуне Карапетян, Коммерческий Руководитель, по тел.: +374 91 721153, э.адрес: nune.karapetyan.roche@gmail.com.

Или, обратиться в ЗАО Рош Москва, в Отдел по Безопасности Лекарственной продукции по э.адресу: russia.pvhub@roche.com, тел: +7-495-229 2999, факс: +7-495- 229 7999 или обратиться на веб.страницу: www.roche.ru.

Сообщая о побочных эффектах, вы или пациент можете помочь получить больше информации о безопасности этого лекарственного препарата.

15. ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Перед применением препарата Акторма спросите пациента или его родителей/лиц, ухаживающих 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
- Наличие диабета или другого фонового состояния, которое может предрасполагать пациента к инфекции
- Наличие туберкулеза или тесного контакта с кем-либо, страдающим туберкулезом
 - 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. До начала лечения препаратом Актемра 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, способные к деторождению, во время лечения (и на протяжении до 3 месяцев после лечения) должны использовать эффективные средства контрацепции.

Препарат Актемра не следует использовать во время беременности, за исключением случаев абсолютной необходимости.

Грудное вскармливание: Данные о выделении препарата Актемра в грудное молоко у человека отсутствуют. Решение о том, продолжать/прервать грудное вскармливание или продолжать/прервать терапию препаратом Актемра следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы от терапии препаратом Актемра для женщины.

Пациентам и родителям/лиц, ухаживающих 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.


В случае наличия информации о побочных эффектах, вы можете сообщить обратиться по данным , используя данные приведенные ниже:

Гаяне Казарян, Медицинский Менеджер/Локальный Специалист по Безопасности продуктов Х.Хоффманн -Ля Рош в Армении по тел.: +374 91796688, э.адрес: gayaneh.ghazaryan@gmail.com, или

Нуне Карапетян, Коммерческий Руководитель, по тел.: +374 91 721153, э.адрес: nune.karapetyan.roche@gmail.com.

Вы можете также обратиться в ЗАО Рош Москва, в Отдел по Безопасности Лекарственной продукции по э.адресу: russia.pvhub@roche.com, тел: +7-495-229 2999, факс: +7-495- 229 7999 или обратиться на веб.страницу: www.roche.ru.

Контактные данные компании:

Гаяне Казарян  13.01.2021
Медицинский Менеджер/Локальный Специалист по Безопасности продуктов
Х.Хоффманн -Ля Рош в Армении

Нуне Карапетян  13.01.2021
Коммерческий Руководитель продуктов Х.Хоффманн -Ля Рош в Армении

Дата утверждения органами здравоохранения: Январь, 2021