

АКТЕМРА® (ТОЦИЛІЗУМАБ)

Брошура для медичних працівників для наступних показань:

АКТЕМРА®, концентрат для розчину для внутрішньовенних інфузій для застосування за наступними показаннями:

- ревматоїдний артрит (РА)
- поліарткулярний ювенільний ідіопатичний артрит (також називають ювенільний ідіопатичний поліартрит – пЮІА)
- системний ювенільний ідіопатичний артрит (сЮІА)
- лікування коронавірусної хвороби COVID-19 у дорослих пацієнтів, які отримують системні кортикостероїди і потребують оксигенотерапії або штучної вентиляції легень

АКТЕМРА®, розчин для підшкірних ін'єкцій для застосування за наступними показаннями:

- ревматоїдний артрит (РА)
- поліарткулярний ювенільний ідіопатичний артрит (також називають ювенільний ідіопатичний поліартрит – пЮІА)
- гігантоклітинний артеріїт (ГКА)
- системний ювенільний ідіопатичний артрит (сЮІА)

Ця брошура для медичних працівників є умовою реєстрації лікарського засобу (ЛЗ) АКТЕМРА®, та містить важливу інформацію з безпеки, про яку Вам потрібно знати до початку та під час застосування ЛЗ АКТЕМРА®. Цю брошуру для медичних працівників слід прочитати разом із Інструкцією для медичного застосування ЛЗ АКТЕМРА® (також можливо ознайомитись за посиланням: <http://www.drlez.com.ua>) і Керівництвом з дозування ЛЗ АКТЕМРА®, що надається з цим документом, оскільки цей документ містить важливу інформацію про ЛЗ АКТЕМРА®, включаючи інструкції для застосування.

1. МЕТА

У цих матеріалах описуються рекомендації щодо мінімізації або попередження важливих ризиків при застосуванні ЛЗ АКТЕМРА® у пацієнтів з ревматоїдним артритом, гігантоклітинним артеріїтом, поліарткулярним ювенільним ідіопатичним артритом, системним ювенільним ідіопатичним артритом, а також при лікуванні коронавірусної хвороби (COVID-19) у дорослих пацієнтів, які отримують системні кортикостероїди і потребують оксигенотерапії або штучної вентиляції легень.

Перед призначенням, підготуванням та введенням ЛЗ АКТЕМРА® ознайомтеся з текстом Інструкції для медичного застосування ЛЗ АКТЕМРА®.

2. СЕРЙОЗНІ ІНФЕКЦІЇ

Про серйозні, іноді з летальними наслідками інфекції повідомлялося у пацієнтів, які отримували імуносупресивні засоби, включаючи ЛЗ АКТЕМРА®. Пацієнтів та батьків/опікунів пацієнтів необхідно проінформувати про те, що ЛЗ АКТЕМРА® може знизити стійкість організму пацієнта до інфекцій. Проінструкуйте пацієнта та його батьків/опікунів **аби вони негайно звернулися за медичною допомогою** у разі виникнення в пацієнта ознак чи симптомів інфекційного процесу з метою своєчасної діагностики та призначення необхідного лікування.

Не можна розпочинати лікування ЛЗ АКТЕМРА® пацієнтам з активними інфекційними захворюваннями або підозрою на інфекції. ЛЗ АКТЕМРА® може ослаблювати ознаки та симптоми гострої інфекції, відстрочуючи встановлення діагнозу. Слід застосовувати своєчасні та відповідні заходи для лікування серйозних інфекцій. Дивіться Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу (розділ «Особливості застосування») щодо додаткової інформації.

3. УСКЛАДНЕННЯ У ВИГЛЯДІ ДИВЕРТИКУЛІТУ (У ТОМУ ЧИСЛІ ПЕРФОРАЦІЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ)

Проінформуйте своїх пацієнтів та їх батьків/опікунів, що деякі пацієнти, які отримували терапію ЛЗ АКТЕМРА®, мали серйозні побічні реакції з боку шлунка та кишечника. **Порадьте** своїм пацієнтам та їх батькам/опікунам **негайно звернутися до медичного працівника** при появі ознак або симптомів важкого постійного болю в животі, кровотечі та/або зміни ритму спорожнення кишечника без видимих причин, що супроводжуються лихоманкою, з метою своєчасної діагностики та призначення необхідного лікування.

ЛЗ АКТЕМРА® слід застосовувати з обережністю пацієнтам з виразковим ураженням органів шлунково-кишкового тракту чи дивертикулітом в анамнезі, які можуть асоціюватися з перфорацією шлунково-кишкового тракту. Для додаткової інформації дивіться Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу (розділ «Особливості застосування»).

4. ДІАГНОЗ СИНДРОМУ АКТИВАЦІЇ МАКРОФАГІВ (СМ) У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЮІА

Синдром активації макрофагів (СМ) є серйозним станом, що загрожує життю, який може розвинути у пацієнтів із сЮІА.

На сьогодні немає загальноприйнятих остаточних діагностичних критеріїв, хоча вже були опубліковані попередні критерії.¹

Диференціальний діагноз САМ включає широке коло захворювань через наявність різноманітних та мультисистемних розладів та через неспецифічність найголовніших клінічних ознак, включаючи гарячку, гепатоспленомегалію та цитопенію. Як результат, швидке встановлення клінічного діагнозу часто буває складним. Інші ознаки САМ включають неврологічні розлади та лабораторні відхилення, включаючи гіпофібриногенемію. Повідомлялось про успішне лікування САМ за допомогою застосування циклоспорину та глюкокортикоїдів.

Тяжкість цього ускладнення та загроза для життя, яку воно спричинює, а також труднощі в швидкій діагностиці вимагають належної пильності та ретельного нагляду за пацієнтами з активною формою сЮІА.

4.1 ПРИГНІЧЕННЯ ІЛ-6 ТА САМ

Деякі лабораторні ознаки, пов'язані із застосуванням ЛЗ АКТЕМРА®, а також із пригніченням ІЛ-6, подібні до деяких лабораторних ознак, пов'язаних із діагнозом САМ (таких як зниження числа лейкоцитів, числа нейтрофілів, числа тромбоцитів, рівня фібриногену в сироватці та швидкості осідання еритроцитів, кожна з яких найбільш виражена протягом першого тижня після введення ЛЗ АКТЕМРА®). При застосуванні ЛЗ АКТЕМРА® рівень феритину часто знижується, а при САМ – часто підвищується, і тому він може бути корисним диференціальним лабораторним показником.

Характерні клінічні прояви САМ (дисфункція центральної нервової системи, кровотечі та гепатоспленомегалія), якщо такі є, будуть корисні при встановленні діагнозу САМ у зв'язку з пригніченням ІЛ-6. Клінічний досвід та клінічний стан пацієнта, а також часові інтервали між відбором лабораторних зразків та введенням ЛЗ АКТЕМРА® повинні враховуватись при інтерпретації лабораторних даних та вагомості їх значення у встановленні діагнозу САМ.

У клінічних дослідженнях, ЛЗ АКТЕМРА® не вивчався у пацієнтів під час розвитку епізоду активного САМ.

5. ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ: ТРОМБОЦИТОПЕНІЯ І ПОТЕНЦІЙНИЙ РИЗИК КРОВОТЕЧІ ТА/АБО НЕЙТРОПЕНІЇ

Після лікування ЛЗ АКТЕМРА® у дозі 8 мг/кг у комбінації з метотрексатом відзначалося зменшення числа нейтрофілів та тромбоцитів. У пацієнтів, які раніше отримували лікування антагоністами фактору некрозу пухлини, може бути підвищений ризик розвитку нейтропенії. Тяжка нейтропенія може бути пов'язана з підвищеним ризиком серйозних інфекцій, хоча до сьогоднішнього дня не було встановлено чіткого зв'язку між зменшенням числа нейтрофілів і виникненням серйозних інфекцій у клінічних дослідженнях ЛЗ АКТЕМРА®.

У пацієнтів з абсолютним числом нейтрофілів (АЧН) нижче 2×10^9 /л, які раніше не отримували лікування ЛЗ АКТЕМРА®, розпочинати терапію лікарським засобом не рекомендується. Слід проявляти обережність при розгляді питання щодо початку лікування ЛЗ АКТЕМРА® у пацієнтів з низьким рівнем тромбоцитів (тобто при кількості тромбоцитів нижче 100×10^3 /мкл). Не рекомендується продовжувати лікування пацієнтів з АЧН $< 0,5 \times 10^9$ /л або числом тромбоцитів $< 50 \times 10^3$ /мкл.

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

Моніторинг:

- У пацієнтів з РА та ГКА, число нейтрофілів та тромбоцитів слід перевіряти протягом 4–8 тижнів з початку терапії і надалі відповідно до стандартної клінічної практики.
- У пацієнтів із сЮІА та пЮІА, число нейтрофілів та тромбоцитів слід перевіряти під час другої інфузії і надалі відповідно до стандартної клінічної практики.

Додаткові рекомендації щодо нейтропенії та тромбоцитопенії наведені в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу (розділ «Особливості застосування»).

Детальна інформація щодо модифікації дози та додаткового моніторингу наведені в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу (розділ «Спосіб застосування та дози»).

6. ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ

При лікуванні ЛЗ АКТЕМРА® часто спостерігалось транзиторне або періодичне, легке чи помірне підвищення активності печінкових трансаміназ (див. Інструкцію для медичного застосування). Більша частота такого підвищення активності печінкових трансаміназ спостерігалась при застосуванні ЛЗ АКТЕМРА® у комбінації з потенційно гепатотоксичними лікарськими засобами (наприклад, метотрексатом). Коли клінічно показано, слід розглянути питання про проведення інших функціональних печінкових тестів, у тому числі визначення рівня білірубіну.

При застосуванні ЛЗ АКТЕМРА® спостерігалось серйозне пошкодження печінки, індуковане застосуванням лікарського засобу, у тому числі гостра печінкова недостатність, гепатит та жовтяниця (див. Інструкцію для медичного застосування). Серйозне пошкодження печінки виникало в період від 2 тижнів до більше ніж 5 років після початку лікування ЛЗ АКТЕМРА®. Повідомлялося про випадки печінкової недостатності, що призвела до трансплантації печінки.

Слід з обережністю призначати ЛЗ АКТЕМРА® пацієнтам, коли показник АЛТ або АСТ перевищує ВМН більше ніж у 1,5 рази. Лікування не рекомендується при вихідному показнику АЛТ або АСТ, що перевищує ВМН більше ніж у 5 разів.

Моніторинг:

- У пацієнтів з РА, ГКА, сЮІА та пЮІА слід контролювати рівні АЛТ і АСТ-кожні 4–8 тижнів протягом перших 6 місяців лікування та кожні 12 тижнів надалі.
- Рекомендації щодо модифікації лікування на основі рівня трансаміназ, у том числі відміни лікування ЛЗ АКТЕМРА®, дивіться в Інструкції для медичного застосування.
- При підвищенні рівня АЛТ або АСТ-> 3–5 x ВМН, підтверженому повторним тестуванням, лікування ЛЗ АКТЕМРА® слід перервати.

Для додаткової інформації дивіться Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу (розділи «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

7. ПІДВИЩЕНИЙ РІВЕНЬ ЛІПІДІВ І ПОТЕНЦІЙНИЙ РИЗИК СЕРЦЕВО-СУДИННИХ/ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ УРАЖЕНЬ

Спостерігалось підвищення показників ліпідного обміну (загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів) у пацієнтів, які отримували ЛЗ АКТЕМРА®.

Моніторинг:

Необхідно оцінювати показники ліпідного обміну через 4–8 тижнів після початку терапії ЛЗ АКТЕМРА®.

При веденні пацієнтів необхідно керуватися національними рекомендаціями щодо лікування гіперліпідемії. Для додаткової інформації дивіться Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу (розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

8. ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ

Застосування імуномодуючих лікарських засобів може підвищувати ризик розвитку злоякісних новоутворень. Медичні працівники повинні знати про необхідність проведення своєчасних та відповідних заходів для діагностики та лікування злоякісних новоутворень.

Для додаткової інформації дивіться Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу (розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

9. ДЕМІЄЛІНІЗУЮЧІ РОЗЛАДИ

Лікарям слід проявляти особливу обережність щодо симптомів, які, можливо, вказують на розвиток демієлінізуючих захворювань центральної нервової системи. Медичні працівники повинні усвідомлювати необхідність проведення своєчасних та відповідних заходів щодо встановлення діагнозу та лікування демієлінізуючих розладів. Для додаткової інформації дивіться Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу (розділ «Особливості застосування»).

10. ІНФУЗІЙНІ/ІН'ЄКЦІЙНІ РЕАКЦІЇ

При введенні ЛЗ АКТЕМРА® можуть виникати серйозні інфузійні/ін'єкційні реакції. Рекомендації щодо ведення пацієнтів з інфузійними/ін'єкційними реакціями дивіться у Інструкції для медичного застосування (розділ «Особливості застосування»), а також у Керівництві з дозування ЛЗ АКТЕМРА®.

11. ПРИЗУПИНЕННЯ ВВЕДЕННЯ ДОЗИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ сЮІА ТА пЮІА

Рекомендації щодо призупинення введення дози у пацієнтів із сЮІА та пЮІА дивіться в Інструкції для медичного застосування (розділ «Спосіб застосування та дози»).

12. ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

Інформація щодо розрахунку дози для усіх показань та форм випуску (внутрішньовенна та підшкірна) наведена в Керівництві з дозування ЛЗ АКТЕМРА®, а також в Інструкції для медичного застосування.

<i>Діти</i>	<p>Безпека та ефективність ЛЗ АКТЕМРА® у формі випуску для підшкірного введення у дітей від народження до менше одного року не встановлена. Немає даних.</p> <p>Зміна дози повинна відбуватися на основі стійкої зміни маси тіла пацієнта з часом.</p> <p>Попередньо наповнений шприц не слід застосовувати для лікування дітей віком < 12 років через потенційний ризик внутрішньом'язових ін'єкцій у зв'язку з тоншим шаром підшкірної тканини.</p>
<i>Пацієнти із сЮІА</i>	<p>Мінімальна маса тіла пацієнтів для підшкірного введення лікарського засобу Актемра® повинна становити 10 кг.</p>
<i>Відстеження</i>	<p>З метою покращення відстеження біологічних лікарських засобів необхідно чітко реєструвати назву та номер серії застосовуваного лікарського засобу.</p>

13. ЗАГАЛЬНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Перед призначенням ЛЗ АКТЕМРА®, запитайте пацієнта або батьків/опікунів:

- Чи має пацієнт інфекцію, чи отримує лікування з приводу інфекції або має рецидивуючі інфекції в анамнезі?
- Чи має пацієнт ознаки інфекції, такі як лихоманка, кашель або головний біль, або пацієнт почувається недобре?
- Чи має пацієнт оперізуючий герпес або будь-які інші інфекції шкіри з відкритими ранами?
- Чи мав пацієнт прояви будь-яких алергічних реакцій на попереднє лікування, у тому числі на ЛЗ АКТЕМРА®?
- Чи має пацієнт цукровий діабет чи інші основні захворювання, які можуть спричинити підвищену схильність до інфекції?
- Чи має пацієнт туберкульоз, або був в контакті з особою, яка хворіє на туберкульоз?
 - Пацієнт має бути перевірений на наявність латентної форми туберкульозу перед початком терапії ЛЗ АКТЕМРА®, згідно з рекомендаціям щодо лікування РА іншими лікарськими засобами біологічного походження. При виявленні латентної форми туберкульозу необхідно провести стандартний курс антимікобактеріальної терапії перед початком лікування ЛЗ АКТЕМРА®.
- Чи приймає пацієнт інші біологічні лікарські засоби для лікування ревматоїдного артриту, або отримує аторвастатин, блокатори кальцієвих каналів, теофілін, варфарин, фенітоїн, циклоспорин, метилпреднізолон, дексаметазон або бензодіазепіни?
- Мав чи має пацієнт вірусний гепатит або страждає іншими хворобами печінки?
- Чи має пацієнт в анамнезі шлунково-кишкові виразки або дивертикуліт?
- Чи пацієнт нещодавно вакцинувався або планує будь-яку вакцинацію?
- Чи пацієнт хворіє на рак, має кардіоваскулярні фактори ризику, такі як підвищений артеріальний тиск, підвищений рівень холестерину, помірні чи тяжкі проблеми з функціонуванням нирок?
- Чи страждає пацієнт від постійного головного болю?

Вагітність: жінки репродуктивного віку повинні застосовувати ефективну контрацепцію протягом лікування та до 3 місяців після лікування. Не слід застосовувати ЛЗ АКТЕМРА® у період вагітності; лікарський засіб слід призначати лише у разі крайньої необхідності.

Годування груддю: невідомо, чи проникає ЛЗ АКТЕМРА® (*тоцилізумаб*) у грудне молоко людини. Рішення щодо продовження/припинення годування груддю або продовження/припинення лікування ЛЗ АКТЕМРА® слід приймати, виходячи з оцінки користі грудного годування для дитини та користі проведення лікування Актемрою® для жінки.

Пацієнтам із сЮІА або пЮІА та їх батькам/опікунам необхідно порадити звернутися за медичною допомогою, якщо під час або після лікування ЛЗ АКТЕМРА® виникають ознаки/ симптоми (зокрема постійний кашель, схуднення/зниження маси тіла, субфебрильна температура), що свідчать про туберкульозну інфекцію.

14. **ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО НЕБАЖАНІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ**

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик лікарського засобу.

Відповідно до вимог Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом МОЗ України від 27 грудня 2006 року №898 (у редакції наказу МОЗ України від 26 вересня 2016 року №996) слід повідомляти про усі підозрювані побічні реакції до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Також просимо повідомляти про усі підозрювані побічні реакції за електронною адресою ukraine.safety@roche.com або за телефоном +38 (044) 298 88 33, або звернувшись до офісу компанії: ТОВ «Рош Україна», 03150, м. Київ, вул. Велика Васильківська 139, 5 поверх.

Щоб отримати більш детальну інформацію, будь ласка, зверніться до служби медичної інформації компанії ТОВ «Рош Україна»: e-mail ukraine.medinfo@roche.com або за телефоном +38 (044) 298 88 33.