

АКТЕМРА® (тоцилизумаб)

Брошюра медицинского работника для следующих показаний:

- Ревматоидный артрит (внутривенно или подкожно)
- Гигантоклеточный артериит (подкожно)
- Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (также называемый ювенильный идиопатический полиартрит) (внутривенно или подкожно)
- Системный ювенильный идиопатический артрит (внутривенно)
- Препарат Актемра показан для лечения коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) у взрослых, получающих системные кортикостероиды и нуждающихся в дополнительном кислороде или искусственной вентиляции легких.

Брошюра медицинского работника для препарата Актемра содержит важную информацию по безопасности, с которой необходимо ознакомиться до и во время лечения препаратом Актемра. Данную брошюру медицинского работника необходимо изучить вместе с Общей Характеристикой Лекарственного Препарата (ОХЛП) Актемра доступной на сайте УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (www.rceth.by).

Материал подготовлен ИООО «Рош Продактс Лимитед».

Для работников здравоохранения, носит исключительно научно-информационный характер, не является рекламой и не используется для продвижения лекарственных препаратов. Направить запрос о дополнительной информации, сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество лекарственного препарата Roche можно по адресу: ИООО «Рош Продактс Лимитед», ул. Свердлова, д.2, помещение 20, г. Минск, 220030, либо по телефону +375 740-740-9-741, или e-mail: belarus.safety@roche.com. М-BY-00000578, Февраль 2025.

1. ЦЕЛЬ

Данные материалы описывают рекомендации по минимизации или предотвращению важных рисков, связанных с применением препарата Актемра у пациентов с ревматоидным артритом, гигантоклеточным артериитом, полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, системным ювенильным идиопатическим артритом (внутривенно).

Перед назначением, приготовлением или введением препарата Актемра необходимо свериться с Общей Характеристикой Лекарственного Препарата (ОХЛП).

2. СЕРЬЕЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ

У пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты, включая препарат Актемра, отмечались серьезные, иногда летальные инфекционные заболевания. Необходимо сообщить пациентам и родителям/опекунам пациентов о том, что препарат Актемра может понизить сопротивляемость пациента к инфекциям. Проинструктируйте пациентов и их родителей/опекунов о необходимости **немедленного обращения за медицинской консультацией** в случае возникновения признаков или симптомов, позволяющих заподозрить инфекцию, чтобы обеспечить быстрое обследование и назначить соответствующее лечение.

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

Пациентам с COVID-19 не следует назначать препарат Актемра, если у них имеется какая-либо другая сопутствующая тяжелая активная инфекция. Специалистам необходимо проявлять осторожность при рассмотрении вопроса о применении препарата Актемра у пациентов с рецидивирующими или хроническими инфекциями в анамнезе или с сопутствующими заболеваниями (например, дивертикулитом, диабетом, интерстициальным заболеванием легких), которые могут предрасполагать пациентов к инфекциям.

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

Проинформируйте пациентов и родителей/опекунов пациентов о том, что некоторые пациенты, которые получали лечение препаратом Актемра, перенесли серьезные нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Проинструктируйте пациентов и родителей/опекунов пациентов о необходимости **немедленного обращения за медицинской консультацией** 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 изъязвлений кишечника или дивертикулита, которые могут быть связаны с перфорацией желудочно-кишечного тракта. (См. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» ОХЛП).

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.¹

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, в следствие чего проведение клинической диагностики зачастую затруднено. К другим признакам САМ могут относиться неврологические расстройства и отклонения лабораторных показателей, такие как гипофибриногенемия. Успешное лечение САМ было зарегистрировано при применении циклоспоринов и глюкокортикоидов.

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

4.1 ИНГИБИРОВАНИЕ САМ И ИЛ-6

Некоторые из лабораторных особенностей, связанные с приемом Актемра, относящиеся к ингибированию ИЛ-6, аналогичны некоторым из лабораторных особенностей, связанных с диагностированием САМ (таким 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). Уровни ферритина зачастую снижаются при приеме препарата Актемра, 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 ИЛ-6. Клинический опыт и клинический статус пациента, вместе со временем отбора лабораторных образцов в сравнении с приемом препарата Актемра, должны регулировать толкование этих лабораторных данных и их потенциального значения в постановке диагноза САМ.

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

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

5. ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ АНАЛИЗА КРОВИ **ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК** **КРОВОТЕЧЕНИЯ И/ЛИ НЕЙТРОПЕНИИ**

Вследствие лечения препаратом Актемра в дозе 8 мг/кг в комбинации с МТ, 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 не установлена.

У пациентов, которые ранее не получали лечение препаратом Актемра, 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 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.

У пациентов с COVID-19, у которых АЧН ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ или количество тромбоцитов ниже $50 \times 10^3/\text{мкл}$, не рекомендуется назначать препарат Актемра.

Мониторинг:

- У пациентов с COVID-19 количество нейтрофилов и тромбоцитов следует контролировать в соответствии с текущей стандартной клинической практикой.
- 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 наблюдалось преходящее или периодическое, легкое и средней тяжести повышение печеночных трансаминаз (см. раздел 4.8 ОХЛП). В случае использования потенциально гепатотоксических препаратов (например, МТ) в комбинации с препаратом Актемра наблюдалось возрастание частоты этих повышений. При наличии клинических показаний следует рассмотреть возможность проведения других анализов функции печени, в том числе определения уровня билирубина.

При приеме препарата Актемра наблюдались серьезные медикаментозные повреждения печени, включая острую печеночную недостаточность, гепатит и желтуху (см. раздел 4.8 ОХЛП). Серьезное поражение печени происходило в срок от 2 недель до более чем 5 лет после начала

приема препарата Актемра. Сообщалось о случаях печеночной недостаточности приводивших к трансплантации печени.

Следует соблюдать осторожность при рассмотрении возможности начала лечения препаратом Актемра у пациентов с повышением АЛТ или АСТ $> 1,5 \times$ ВГН. Пациентам с исходным уровнем АЛТ или АСТ $> 5 \times$ ВГН препарат не рекомендован.

Пациенты, госпитализированные с COVID-19, могут иметь повышенный уровень АЛТ и АСТ. Полиорганная недостаточность с поражением печени признана осложнением тяжелого течения COVID-19. При назначении тоцилизумаба необходимо оценить потенциальную пользу от лечения COVID-19 с возможными рисками неотложного лечения тоцилизумабом. Пациентам с COVID-19 с повышенным уровнем АЛТ и АСТ более $10 \times$ ВГН, не рекомендуется принимать препарат Актемра.

Мониторинг:

- У пациентов с COVID-19 следует контролировать АЛТ и АСТ в соответствии с действующими клиническими практиками.
 - У пациентов с РА и ГКА уровни АЛТ и АСТ следует контролировать каждые 4–8 недель в течение первых 6 месяцев лечения, а в дальнейшем – каждые 12 недель.
 - Рекомендованные изменения, включая прекращение приема Актемра на основании уровня трансаминаз приведены в разделе 4.2 ОХЛП.
 - В случае повышения уровня АЛТ или АСТ от > 3 до $5 \times$ ВГН, подтвержденных результатами тестирования неоднократно, лечение препаратом Актемра следует прервать.
- 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. ПОВЫШЕННЫЕ УРОВНИ СОДЕРЖАНИЯ ЛИПИДОВ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И 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 проводить через 4–8 недель после начала терапии препаратом Актемра.

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. РЕАКЦИИ НА ИНФУЗИЮ/ИНЪЕКЦИЮ

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.

При появлении признаков и симптомов реакции, связанной с инфузией, следует замедлить или прекратить инфузию и немедленно назначить соответствующую терапию.

11. ПРЕРЫВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА АКТЕМРА

ПРИ сЮИА И пЮИА

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

12. ДОЗИРОВАНИЕ И СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ

Расчет дозы для всех показаний и лекарственных форм (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.

Пациенты с сЮИА

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

Отслеживаемость

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

13. СООБЩЕНИЯ О ПОДОЗРЕВАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщений о нежелательных реакциях. (Полную информацию обо всех возможных нежелательных явлениях см. Общую Характеристику Лекарственного Препарата (ОХЛП), которые можно найти на веб-сайте УП «Центр Экспертиз и испытаний в здравоохранении» (www.rceth.by).

14. ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Перед применением препарата Актемра, спросите пациента или его родителей/опекунов 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 его или ее к инфекции.
- Наличие туберкулеза (ТВ) или тесного контакта с кем-либо, страдающим ТВ
 - Как это рекомендуется в случае других биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита, пациенты должны пройти скрининговое обследование на наличие латентной ТВ инфекции до начала лечения препаратом Актемра. До начала лечения препаратом Актемра пациенты с латентным ТВ должны получить лечение в виде стандартной антимикобактериальной терапии.
- Применение других биологических 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 язвы желудочно-кишечного тракта или дивертикулита.
- Недавнее прохождение вакцинации или любая запланированная вакцинация.
- Наличие онкологического заболевания, сердечно-сосудистого риска, 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 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/лицам, ухаживающим за пациентом с сЮИА или пЮИА, следует рекомендовать обратиться к врачу в случае возникновения признаков/симптомов (например, персистирующего кашля, истощения/снижения массы тела, субфебрильной температуры тела), свидетельствующих о туберкулезной инфекции, во время или после лечения препаратом Актемра.